

**ZUR ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE UND
PHARMAKOKINETIK VON CHEMOTHERAPEUTIKA
IN SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT**

(Eine Literaturübersicht)

CHRISTOPH ABENDSCHEIN

1987

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik im Klinikum Großhadern der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hepp

ZUR ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE UND PHARMAKOKINETIK
VON CHEMOTHERAPEUTIKA IN SCHWANGERSCHAFT UND STILL-
ZEIT

(Eine Literaturübersicht)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Abendschein
aus
Starnberg
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.E.R.Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Hepp

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.87

Für meine Eltern

Wenig Menschen wissen,
wieviel man wissen muß,
um zu wissen,
wie wenig man weiß .

(Lebensweisheit)

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	S.	2
Fragestellung und Methodik	S.	7
Penicilline	S.	8
Cephalosporine	S.	16
Makrolidantibiotika	S.	31
Metronidazol	S.	39
Aminoglycoside	S.	44
Tetracycline	S.	50
Sulfonamide	S.	53
Tuberkulostatika	S.	59
Gyrase - Hemmer	S.	63
Chloramphenicol	S.	67
Antibiotikaprophylaxe beim Kaiserschnitt	S.	70
Diskussion	S.	74
Tabellen	S.	82
Zusammenfassung	S.	89
Literaturverzeichnis	S.	90
Danksagung	S.	115
Lebenslauf	S.	116

EINLEITUNG

Der Gebrauch von Medikamenten in der Schwangerschaft und in der Stillperiode war immer schon ein Grund zur Besorgnis, sowohl für den Arzt als auch für die Patientin. Trotzdem nimmt die Anzahl und Vielfältigkeit von Medikamenten, die in der Schwangerschaft konsumiert werden weiter zu.

Die größte amerikanische, prospektiv angelegte, epidemiologische Studie über Geburtsgebrechen und Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft, "Collaborative Perinatal Project", in der 50 000 Schwangere erfaßt wurden, zeigt, daß die Verordnung von Medikamenten mit Rücksicht auf die Schwangerschaft nicht abnimmt! Insgesamt wurden 900 verschiedene Medikamente eingenommen (Eisenpräparate, Vitamine und Antacida nicht eingeschlossen), wobei nur 10 bis 20% der Schwangeren gar keine Medikamente einnahmen. 40 bis 65% der werdenden Mütter nahmen Pharmaka sogar im I. Trimenon ein, der Phase der Organogenese, in der die Gefahr einer Fruchtschädigung besonders groß ist. (209)

Die größte deutsche, prospektive Untersuchungsreihe der deutschen Forschungsgemeinschaft zeigt ähnliche Ergebnisse. Erfaßt wurden 7870 Schwangerschaften im Zeitraum von 1964 bis 1972. 75,1% der Frauen nahmen während der ersten 12 Schwangerschaftswochen Medikamente ein. (205)

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie über das "Verordnungsverhalten niedergelassener Ärzte bei Schwangeren" mit Daten aus den Jahren 1975/76 wurde aufgezeigt, daß nur 11,5% der Frauen gar keine Medikamente erhielten. Die Zahl der

Verordnungen steigt mit der Schwangerschaftsdauer an. In der ersten Schwangerschaftshälfte wurden häufiger Arzneimittel verordnet, bei denen wegen fehlender Forschungsergebnisse eine Schädigung des Ungeborenen nicht auszuschließen ist. (97)

In verschiedenen anderen Untersuchungsreihen zum Arzneimittelgebrauch in der Schwangerschaft ergab sich eine Einnahmefrequenz von 56 bis 100% (einschließlich Vitamin- und Eisenpräparate). (193,96,32,110,38,33,58,194)

Es ist nicht verwunderlich, daß gerade eine Medikamentengruppe zu den meist verordneten Pharmaka während der Schwangerschaft gehört. Antibiotika finden wegen der erhöhten Infektionsgefahr in der Schwangerschaft häufig Anwendung. Physiologische und anatomische Veränderungen im Urogenitaltrakt der Frau führen zu einer erhöhten Quote an Infektionen in der Gravidität. (235,39)

Zu den wichtigsten in der Schwangerschaft vorkommenden Infektionen zählen:

Nichtuterine Infektionen

- Asymptomatische Bakteriurie
- Pyelonephritis
- Lungentuberkulose
- Genitalmykosen

Uterine Infektionen

- Febrile Aborte
- Amnioninfektionssyndrome

Uterine und nichtuterine Infektionen

- Toxoplasmose
- Listeriose
- Lues
- Sepsis und andere generalisierte Infektionen

Ureterdilatation, Dehydratation durch Erbrechen, Glukosurie, Amino-Azidurie, möglicherweise erniedrigte Kaliumspiegel, eine Reduktion der bakteriostatischen Eigenschaften des Urins und der Leukozytenaktivität gegen E. coli prädisponieren die Schwangere für Bakteriurie. (39,235)

Asymptomatische Bakteriurie tritt in einer Frequenz von 2% bis 8%, akute Cystitis in 1% und akute Pyelonephritis in 1% bis 3% aller Schwangerschaften auf. (197,139,91,104,177,90,139,180). Bleibt die Bakteriurie unbehandelt entwickelt sich in 25% eine symptomatische Infektion des ableitenden Harnsystems, wie z.B. eine Pyelonephritis. 75% der Patientinnen mit akuter Pyelonephritis entwickeln ohne antibiotische Therapie ein Rezidiv. (91,131)

Bakteriurie während der Schwangerschaft führt zu einer Erhöhung der Frühgeburtlichkeit, der Anzahl von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, der perinatalen Mortalität und intrauteriner Infektionen. (104,86)

Eine akute Chorioamnionitis ist in 0,5 bis 1% aller Schwangerschaften zu verzeichnen. Vorzeitiger Blasensprung zeigt sich in 3% bis 25%. (75,199)

Beim Amnioninfektionssyndrom ist die perinatale Mortalität um ein 4- bis 10-faches erhöht. (247)

Während der Geburt finden Antibiotika vor allem beim Kaiserschnitt Anwendung. In den letzten 20 Jahren stieg die Kaiserschnitttrate stark an. In Kalifornien war von 1960 bis 1975 eine Zunahme von 4,8% auf 12,7% zu verzeichnen. In Deutschland betrug der Prozentsatz an Kaiserschnitten 1982 16,5%. Das Risiko einer infektiösen Komplikation, wie Endometritis, Wundinfektion und Harnwegsinfekt ist nach Kaiserschnitt um ein Vielfaches höher als nach vaginaler Entbindung. Die Häufigkeit für fieberhafte Erkrankungen nach der Sectio caesarea liegt bei 27 bis 85%. (195,85). 38,5% der Kaiserschnittpatientinnen entwickeln eine intrauterine Infektion. Im Vergleich dazu treten bei 2% bis 3% der vaginalen Entbindungen intrauterine Infektionen auf. (77)

In 10 % der Schwangerschaften kommt es zum vorzeitigen Blasensprung, der in kausalem Zusammenhang mit 10% der perinatalen Todesfälle steht. (141)

Die naheliegende Notwendigkeit, derartige Infektionen bei einer schwangeren Frau zu behandeln, führt dazu, daß Antibiotika an der Spitze der Medikamentenliste unter den ersten fünf Substanzgruppen rangieren, die während der Gravidität verordnet werden.

Chemotherapeutika (Sulfonamide, Chemotherapeutika, innerliche Antibiotika) standen an 4. Stelle der Arzneimittelliste (ausgenommen Externa, Vitamin-, Eisen-, und Kalkpräparate)! 20,6% der verordneten Chemotherapeutika gehören zu der Gruppe mit begründetem Verdacht einer schädlichen Wirkung. (97) In einer weiteren Studie erhielten 36,9% der Graviden pränatal, 2,5% peri-



natal und 7,7% postpartal Antibiotika.(203).Der Antibiotikaverbrauch während der Schwangerschaft reicht von 13,4% bis 41 %.(188,38,194)

Auch der Trend der Stillfreudigkeit tritt zu einer Zeit auf,wo Antibiotika als Grundpfeiler der antimikrobiellen Therapie ihren festen Stellenwert auch während der Laktationsperiode haben.

Innerhalb der letzten 5 Jahre war eine stetige Zunahme von stillenden Müttern in den USA zu verzeichnen.1980 stillten ca. 50% der Mütter in den USA in den ersten Wochen und Monaten ihre Säuglinge.In den 70er Jahren betrug die Stillfrequenz in Schweden sogar 70%.(243,154,22)

Dies sollte eine genaue Kenntnis der pharmakologischen Prinzipien der Ausscheidung von Antibiotika in die Muttermilch zur Folge haben!

FRAGESTELLUNG

Ziel der Arbeit war es, die aktuelle Literatur der Jahrgänge 1979 bis 1984 über antimikrobielle Substanzen und ihre gefahrlose Anwendung in Schwangerschaft, Kreissaal und Wochenbett in einer Literaturübersicht darzustellen.

METHODIK

Aus verschiedenen Datenbanken (Medlars - 2 des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information und EMBASE ONLINE COPR: ESP: 3 V/ EX-CERPTA MEDICA) wurden unter den Stichworten "ANTIBIOTIKA UND GRAVIDITÄT" Literaturhinweise für die Jahrgänge 1979 bis 1984 abgerufen.

PENICILLINE

Penicillin G und Penicillin V finden seit circa 20 Jahren relativ gefahrlose Anwendung bei mütterlichen Infektionen in der Schwangerschaft.

Penicillin G

Die Substanz passiert schnell die Plazenta und erscheint in Fruchtwasser und fetalem Kreislauf. Therapeutische Spiegel werden in beiden erreicht, außer im Fruchtwasser im ersten Trimenon. Im allgemeinen werden bei Verabreichung therapeutischer Dosen fetale Blutspiegel erreicht, die 25% bis 50% der mütterlichen Serumwerte betragen.

Sub partu gleichen sich mütterliche und fetale Spiegel nach i.v.-Applikation innerhalb von 60 bis 90 Minuten an. I.v.-Dauerinfusion von 10000 I.E./h führt nach 20 Stunden zu gleich hohen Konzentrationen im mütterlichen Serum, Nabelschnurblut und Fruchtwasser. Im Collaborative Perinatal Project, in dem 50 282 Schwangere erfasst sind und 3546 Frauen im I. Trim. und 7171 Schwangere während der gesamten Dauer der Gravidität Penicillinderivate erhielten, konnte in keinem der Fälle ein Zusammenhang zwischen Mißbildungen oder anderen Defekten und der Penicillinalgabe festgestellt werden.

Die zu Anfang der Penicillinära aufgetretenen Abortfälle infolge erhöhter uteriner Aktivität, treten seit 1950 nicht mehr auf. (37)

Berücksichtigt sollte werden, daß vor allem die intravenöse Gabe großer Dosen Benzylpenicillin und Derivaten bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu Encephalo-

pathien beim Feten führen kann.(197)

Allergische Reaktionen können natürlich auch während der Schwangerschaft auftreten.

Wochenbett

Die Konzentration von Penicillin G im Ultrafiltrat der Muttermilch beträgt ca. 10% der Konzentration des mütterlichen Plasmaultrafiltrats.(225,139,114) Bei einer Dosis von 5000 I.E./kg KG werden in der Muttermilch Spiegel von 5 - 35 mcg/ml erreicht. Bei einer täglichen Trinkmenge von 500 - 700 ml würde die Plasmakonzentration beim Säugling 0,2 bis 1 mcg/ml betragen.(244)

Die Konzentration von Penicillin V in der Muttermilch ist mit 0,03% der mütterlichen Dosis nur gering.(40) Milchspiegel sind nach i.m.-Gabe 1 bis 9 Stunden nachweisbar. Der beim Säugling erreichte Wert ist nicht ausreichend, um die therapeutische Dosis von 30 mg/kg für Benzylpenicilline zu erreichen.(40,128) Die geringen Mengen in der Muttermilch können jedoch zu einer Sensibilisierung, Beeinflussung der kindlichen Darmflora, Keimverschiebung u/o Keimresistenz führen. Nach Injektion von 2,4 Mill. E. Benzathin-Penicillin wurde eine Herxheimerreaktion beobachtet. Falls Fieber auftritt und eine Kultur notwendig sein sollte, wird die Interpretation dieser erschwert.(124,225,244, 242,18)

Pseudomonas-Penicilline

Carbenicillin

passiert die Plazenta und verteilt sich in den meisten fetalen Geweben. Nach i.m.- Gabe von 4 g werden im mütterlichen Serum und Nabelschnurblut ähnlich hohe Werte erreicht.

Im II. Trimenon ergibt sich nach i.m. - Verabreichung von 1 g Carbenicillin ein Fruchtwasserspiegel von 2,2 mcg/ml.

Im III. Trimenon werden nach der gleichen Dosis Fruchtwasserwerte von 1,4 mcg/ml gemessen. (155)

Im allgemeinen betragen die Fruchtwasserwerte ca. 7 bis 10% der mütterlichen Serumspiegel. (37)

Bisher liegen keine Berichte über kongenitale Mißbildungen in Zusammenhang mit der Verabreichung von Carbenicillin in der Schwangerschaft vor. Es kann jedoch wie auch bei Ticarcillin zu einer Gerinnungsstörung durch Thrombozytendysfunktion und anti-koagulierende Wirkung kommen. (177)

Azlocillin

Im II. Trimenon werden bei einer Dosierung von 5g 6-stündlich bei Schwangeren Serumspiegel von durchschnittlich 64 mcg/ml erreicht. Die maximale Fruchtwasserkonzentration betrug nach 2 Stunden 5 mcg/ml. (74)

Ticarcillin

passiert schnell die Plazenta und gelangt in den fetalen Kreislauf und das Fruchtwasser.

Nach Verabreichung von 1g i.v. werden im Fruchtwasser Spiegel von 1 bis 3,3 mcg/ml 15 bis 76 Minuten post injectionem gemessen. Im Nabelschnurblut werden Werte von bis zu 12,6 bis 19,2 mcg/ml erreicht.

Bisher liegen keine Berichte über kongenitale Mißbildungen in Zusammenhang mit Ticarcillin vor.
Wochenbett

Ticarcillin geht in geringen Konzentrationen in die Muttermilch über. Nach i.v.-Verabreichung von 1g Ticarcillin konnten bis zu 6 Stunden nach der Injektion Spuren in der Muttermilch nachgewiesen werden. (37)

Piperacillin

Im II. Trimenon betrugen die Fruchtwasserkonzentrationen 3 bis 8 Stunden nach i.m.-Applikation von 1g Piperacillin 0,3 mcg/ml.

Im III. Trimenon konnten nach gleicher Dosierung Fruchtwasserwerte von 1,2 mcg/ml ermittelt werden. (155)

PENICILLINASEFESTE PENICILLINE

Methicillin

passiert schnell die Plazenta und gelangt in den fetalen Kreislauf und das Fruchtwasser.

Nach einer 500 mg i.v. - Dosis wurden nach 30 min im maternalen und fetalen Serum 13,0 und 10,5 mcg/ml erreicht. Im Fruchtwasser lagen die Werte bei 5,1 mcg/ml nach 6 Stunden. (54,37)

Da Methicillin nur zu 40% an Eiweiß gebunden ist, erreicht es sehr hohe Spiegel im Fruchtwasser und ist als Antibiotikum zur Behandlung einer Chorioamnionitis gegenüber Substanzen mit hoher Eiweißbindung vorzuziehen.

Pränatal zugeführtes Methicillin wird vom Neugeborenen mit einer deutlich verlängerten Halbwertszeit von

3,3 Stunden ausgeschieden.(111)

Oxacillin

passiert die Plazenta in niedriger Konzentration.
2g Oxacillin i.v. führen bei der Schwangeren zu
Serumspiegeln von 79 mcg/ml und einer Halbwertszeit
von 40 Minuten.(186)

Sub partu (vor Kaiserschnitt) waren nach Applikation
von 500 mg oral die Nabelschnur- und Fruchtwasserspiegel
geringer als 0,3 mcg/ml.(37)

Wochenbett

Oxacillin tritt, wenn überhaupt, nur in sehr geringen
Konzentrationen in die Muttermilch über. Nach Gabe
von 1g Oxacillin konnten nach 3 3/4 Stunden keine meß-
baren Milchkonzentrationen nachgewiesen werden.
(637,114,244)

Dicloxacillin

passiert die Plazenta und erscheint im Fruchtwasser.
Nach i.v. - Gabe von 500 mg Dicloxacillin wurden im
mütterlichen Serum nach 30 Minuten 45 mcg/ml, im
fetalen Serum 3,2 mcg/ml nach 30 Minuten und im
Fruchtwasser 1,8 mcg/ml nach 6 Stunden gemessen.
Zwischen mütterlichen und fetalern Spiegeln erfolgte
keine Äquilibration.(37,54)

AMPICILLIN

gehört zu den am meisten verwendeten und am besten erforschten Antibiotika in der Schwangerschaft.

Die Absorption ist bei Schwangeren und Nichtschwangeren gleich. Die Plasmaspiegel liegen bei Graviden um 40 bis 50% niedriger, die Halbwertszeit ist signifikant verkürzt, die Plasmaclearance und die renale Clearance sind signifikant erhöht. (185,9)

Wegen seiner geringen Eiweißbindung von 20% tritt es schnell in die fetale Blutbahn und das Fruchtwasser über. Hier erreicht Ampicillin ca. 20% der mütterlichen Serumspiegel.

Die Konzentration im Fruchtwasser steigt bis zu 6 Stunden kontinuierlich an und bleibt über mehrere Stunden annähernd konstant, während mütterliche und fetale Serumspiegel längst wieder in den nicht meßbaren Bereich abgefallen sind. (207)

Im III. Trimenon konnten nach i. m. -Applikation von 500 mg Ampicillin im mütterlichen Serum Werte von 0,3 bis 7,88 mcg/ml mit einem Maximum nach 1 Stunde, im Fruchtwasser Spiegel von 5,67 mcg/ml nach 6 Stunden und im Nabelschnurblut 2,37 mcg/ml nach 2 Stunden gemessen werden. Die im mütterlichen Serum und Fruchtwasser gemessenen Werte reichen aus, um eine große Zahl pathogener Mikroorganismen wirksam zu hemmen. Mit den im fetalen Serum bestimmten Werten konnte in vitro kein echter Hemmeffekt erzielt werden. (48)

Kurz vor der Entbindung wurden nach der Gabe von 1 g Ampicillin im mütterlichen Serum 4,6 bis 60 mcg/ml und im Nabelschnurblut 4,4 bis 23 mcg/ml erreicht. Die MIC's für Ampicillin - empfindliche Organismen, die für gewöhnlich neonatale Sepsis hervorrufen, wurden im Nabelschnurblut überschritten. (130)

Verabreicht man 4 mal täglich 350 mg Pivampicillin oral, so betragen die Fruchtwasserspiegel bis zu 3,4 mcg/ml. Dies entspricht einer therapeutischen Dosis. Im mütterlichen und fetalen Serum hingegen waren die Konzentrationen nur gering. Um bei Schwangeren die gleichen Serumwerte wie bei Nichtschwangeren zu erreichen, müsste die Dosis verdoppelt werden. (118)

Wochenbett

Ampicillin erreicht in der Muttermilch bei einer Dosis von 20 mg/kg KG Werte von 5 - 10 mcg/ml. Bei einer Trinkmenge von 500 - 700 ml/die würde die Plasmakonzentration beim Säugling 0,5 bis 10 mcg/ml betragen. (244)

Werden über 3 Tage 6-stündlich 500 mg Ampicillin verabreicht, erscheinen in der Muttermilch bis zu 30% der mütterlichen Serumkonzentrationen. Die tägliche therapeutische Dosis für den Säugling beträgt 62,5 mg/kg. (40)

Gestillte Säuglinge, deren Mütter Ampicillin erhielten, erkrankten in erheblichem Maße an Durchfällen und Candidiasis. (244)

Amoxycillin

Augmentan^R enthält Amoxycillin und Clavulansäure im Verhältnis 2 : 1.

Nach Verabreichung von 375 mg Augmentan^R oral ergaben sich bei der Entbindung folgende Ergebnisse: Im Fruchtwasser konnten nur geringe Mengen an Clavulansäure nicht über 0,44 mcg/ml und an Amoxycillin Maximalwerte von 1,65 mcg/ml bis 2,9 mcg/ml nach 2 bis 3 Stunden nachgewiesen werden. Im Nabelschnurblut wurden Clavulansäurewerte von 0,63 mcg/ml bis 1,23 mcg/ml nach 2 bis 3 Stunden und Amoxycillinwerte von 2,25mcg/ml bis 4,00 mcg/ml erreicht.

Insgesamt waren die Nabelschnur- und Fruchtwasserwerte geringer als im mütterlichen Serum. (156)

50 Schwangeren wurden 625 mg Augmentan über durchschnittlich 13 Tage lang 3 mal täglich oral verabreicht. Es ergab sich kein Anhalt für Nebenwirkungen bei der Mutter oder dem Fet. (162)

Wochenbett:

Bei einer Dosierung von 375 mg Augmentan oral wurden Werte von 0,05 bis 0,09 mcg/ml in der Muttermilch gemessen. (156)

Bei Verabreichung von 1g Amoxycillin als Monopräparat wurden nach 4 bis 5 Stunden Spitzenspiegel von 0,68 bis 1,3 mcg/ml erreicht. Die durchschnittlichen mütterlichen Serumwerte betrugen 15,6 mcg/ml. (120)

CEPHALOSPORINE

Die bisher getesteten Cephalosporine haben sich im Tierexperiment als nicht teratogen erwiesen. Über negative Auswirkungen während der Schwangerschaft auf Mutter oder Fet ist nichts bekannt. Pavić gibt jedoch zu bedenken, daß die Cephalosporine bei keiner einzigen spezifischen Infektion das Mittel der Wahl darstellen, es sich damit also nur um Ausweich- und Ersatzpräparate handelt. (177)

Cephalosporine der I. Generation

Cephalothin

Die Substanz passiert schnell die Plazenta und verteilt sich in den fetalen Geweben.

Nach intramuskulärer Gabe von 1g Cefalothin werden nach 1 - 2 Stunden im Nabelschnurblut 2,8 mcg/ml erreicht. Dies entspricht 16% der mütterlichen Serumwerte. I.v. - Applikation derselben Dosis führt zu Nabelschnurblutspiegeln von 12,5 mcg/ml nach 10 Minuten, was 41% der Mütterlichen Serumkonzentration entspricht. Nach 4 bis 5 Stunden betragen die Werte im Fruchtwasser 21 mcg/ml. (37)

Im II. Trimenon ergeben sich nach Verabreichung von 1 g Cefalothin i. m. Fruchtwasserspiegel von 0,4 mcg/ml.

Im III. Trimenon wurden nach gleicher Dosierung im Fruchtwasser Werte von 1,6 mcg/ml gemessen. (155)

Zum Geburtstermin betrugen die Serumspiegel bei Schwangeren, die 1g Cefalothin i.v. verabreicht bekamen 30,2 mcg/ml und nach 2 g i.v. im

III. Trimenon 63,8 mcg/ml. (186)

Ein vermehrtes Auftreten hochmolekularer Enzyme im Harn während einer Cefalothintherapie deutet auf eine geringgradige Alteration der Tubuluszellen (als empfindlicher Parameter einer Nierenschädigung) hin. Deshalb sollte eine Cefalothintherapie nur unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, wenn eine Therapie mit Ampicillin nicht möglich ist. (13)

Wochenbett:

Nach i.v.- Gabe von 1g Cefalothin betrugen die durchschnittlichen Serumspiegel bei der Mutter 5,9 mcg/ml nach 1 Stunde und die durchschnittlichen Muttermilchspiegel nach 1 bis 2 Stunden 0,36 bis 0,62 mcg/ml. (120)

Cefaloridin

erzeugt bei der Schwangeren ähnlich hohe Serumspiegel wie bei der Nichtschwangeren. (125, 1869)

Während der Geburt konnten nach i.m.-Gabe von

500 mg Cefaloridin im Nabelschnurblut Werte von 20 mcg/ml gemessen werden. Dies entspricht 50% der mütterlichen Serumkonzentration. (37)

Nach i.m. Applikation von 1g Cefaloridin erscheinen 10 mcg/ml und nach Verabreichung von 2g Cefaloridin 35 mcg/ml im Fruchtwasser. (101)

Wochenbett:

Verabreicht man der Stillenden 1g Cefaloridin i.m. können in der Muttermilch 0 bis 250 mcg/100 ml nach 1 Stunde nachgewiesen werden. Die mütterlichen Serumspiegel betrugen durchschnittlich 19,0 mcg/ml nach 1 Stunde. Die tägliche therapeutische Dosis für Säuglinge beträgt 30 mcg/kg Körpergewicht. An die Gefahr einer Sensibilisierung des Säuglings sollte jedoch gedacht werden. (40, 198)

Cephapirin

Vor der Geburt wurden nach i.m. Verabreichung von 1g Cephapirin im mütterlichen Serum nach 0,5 Stunden Werte von 17 mcg/ml erreicht. Im Nabelschnurblut wurden 10 mcg/ml nach 4 Stunden und im Fruchtwasser 13 mcg/ml nach 6 Stunden gemessen.

Cephapirin erreichte Werte, um in vitro 94% der Stämme von *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* sowie *Klebsiella* sp., *E. coli* und indol-negative *Proteus* zu inhibieren. Im fetalen Serum reichen die Werte jedoch nicht aus, um *E. coli* und *Proteus* zu bekämpfen. (77)

Wochenbett:

Nach i.v. Verabreichung von 1g Cephapirin an Stillende konnten Serumspitzenwerte von 6,1 mcg/ml nach 1 Stunde und in der Muttermilch Werte zwischen 0,3 mcg/ml und 0,65 mcg/ml nachgewiesen werden. (120)

Cephalosporine der II. Generation

Cefazolin

ist ein halbsynthetisches Antibiotikum der Cephalosporingruppe, das nur parenteral Anwendung findet und nicht nephrotoxisch ist. In Tierversuchen konnte keine Teratogenität nachgewiesen werden.

Die mütterlichen Serumspiegel sind bei Schwangeren um ca. 23 bis 55% niedriger als bei Nichtschwangeren und die Halbwertszeit ist um ein Viertel verkürzt. (185, 186)

Im I. Trimenon konnte nach Verabreichung von 500 mg i.m. nur in 18,5% der Fälle eine bakteriostatische Aktivität im Fruchtwasser erzielt werden. Der Maximalfruchtwasserspiegel betrug 4,8 mcg/ml. Der höchste Serumwert erreichte 76,8 mcg/ml. (53)

Im II. Trimenon konnten nach intramuskulärer Injektion von 1g Cefazolin Fruchtwasserspiegel von 1,1 mcg/ml gemessen werden.

Im III. Trimenon wurden im Fruchtwasser nach gleicher Dosierung Spiegel von 1,9 mcg/ml erreicht. (155)

Zum Geburtstermin erreichen die Nabelschnurblutspiegel nach Applikation von 500 mg Cefazolin nach 15 bis 70 Minuten 35 bis 69 % der mütterlichen Serumspiegel. Die maximale Fruchtwasserkonzentration betrug 8 mcg/ml nach 2,5 Stunden. (37)

Wochenbett:

Nach i.v. Verabreichung von 2g Cefazolin wurden maximale Muttermilchspiegel von 1,51 mcg/ml erreicht. Dies entspricht einem M/P - Verhältnis von 0,023. Nach einer Dosis von 500 mg 3 mal täglich i.m. konnten keine Cefazolinkonzentrationen in der Muttermilch nachgewiesen werden. Die tägliche therapeutische Dosis beim Neugeborenen beträgt 25 mg/kg KG. Besonders bei i.v.-Therapie sollte auf eine allergische Reaktion beim Säugling geachtet werden (40,189)

Cephacetril

wurde gesunden Schwangeren während der Geburt durch eine Dauerinfusion mit einer Infusionspumpe (0,5 g/h) und durch i.v. Einzelinjektionen von 1 g zweistündlich appliziert. Im mütterlichen Serum stellten sich bei Dauerinfusion Werte von 30 mcg/ml ein.

Nach i.v. Einzelinjektionen konnten Maximalwerte von 65,1 mcg/ml bis 90,8 mcg/ml und Minimalwerte von 8,0 bis 12,9 mcg/ml gemessen werden.

Im Nabelschnurblut betrugen die Werte bei Dauerinfusion 14 mcg/ml und bei i. v. Einzelinjektion 19 mcg/ml.

Im Fruchtwasser wurden Spiegel von 8 bis 9 mcg/ml bei Dauerinfusion und von 22 bis 15 mcg/ml bei Einzelinjektion erreicht.

Die intrauterinen Werte reichen aus, um grampositive und den größten Teil gramnegativer Erreger intrauteriner Infektionen zu hemmen oder abzutöten.(101)

CEPHALOSPORINE DER III. GENERATION

Cefoxitin

zeigt sowohl bei i.m. als auch bei i.v. Applikation eine ausgezeichnete transplazentare Passage.

Im I. Trimenon betrugen nach Verabreichung von 1 g Cefoxitin i.v. die Serumspiegel nach 55 Minuten 10,5 mcg/ml, die fetalen Gewebespiegel erreichten nach 4,25 Stunden 35,7 mcg/ml.(37)

Im II. Trimenon konnten nach Applikation von 2g Cefoxitin i.v. 6- stündlich im mütterlichen Serum Werte von maximal 31,7 mcg/ml nach 1 Stunde ermittelt werden.Im Fruchtwasser wurden nach 5 Stunden maximal 6,75 mcg/ml Cefoxitin nachgewiesen.Diese Werte reichen aus,um ca. 50% der Enterobacteriaceae und 10 bis 40%

der *Bacteroides - fragilis* - Stämme zu hemmen.

Beim Kaiserschnitt wurden im mütterlichen Serum nach i.m. Gabe von 1g Cefoxitin Werte von 11,8 mcg/ml , im Fruchtwasser Werte von 6,2 mcg/ml nach 140 Minuten und im Nabelschnurblut 5 mcg/ml nach 35 Minuten ermittelt. Nach i.v. Gabe von 2 g Cefoxitin beim Kaiserschnitt ergaben sich im mütterlichen Serum Werte von 21 mcg/ml nach 35 Minuten, im Fruchtwasser 7,6 mcg/ml nach 170 Minuten und im Nabelschnurblut 9 mcg/ml nach 65 Minuten.

Die erreichten Fruchtwasserspiegel sind gegen die meisten Erreger geburtshilflicher Infektionen wirksam.(20)

Wochenbett:

Cefoxitin tritt, wenn überhaupt, nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über.

Nach i.v. Gabe von 1g Cefoxitin konnten in der Muttermilch nur Spuren nachgewiesen werden. Die mütterlichen Serumspiegel betrugen nach 1 Stunde durchschnittlich 15,4 mcg/ml.(37,198)

Cefuroxim

Im II. Trimenon konnten nach 6-stündlicher Verabreichung von 750 mg Cefuroxim i.v. im mütterlichen Serum nach 1 Stunde Maximalwerte von 14 mcg/ml und im Fruchtwasser Werte von 0,75 mcg/ml nach 3 Stunden gemessen werden. Diese Spiegel sind zu niedrig, um Enterobacteriaceae oder Anaerobier wirksam zu hemmen.(74)

Im II. und III. Trimenon, vor der Entbindung und danach erhielten sieben Schwangere jeweils 750 mg Cefuroxim i.v. .Die durchschnittlichen Plasmaspiegel waren während der Schwangerschaft signifikant herabgesetzt. Die Plasmaspiegel von Cefuroxim

zur Zeit der Entbindung waren zwar niedriger als nach der Schwangerschaft, jedoch höher als zu dem früheren Zeitpunkt der Anwendung während der Gravidität. Die Halbwertszeit war während der Schwangerschaft signifikant kürzer, die renale Clearance und die Plasmaclearance waren signifikant höher.

Zum Geburtstermin wurden im mütterlichen Plasma Maximalwerte von 24,0 mcg/ml, im Fruchtwasser Maximalwerte von 18,0 mcg/ml nach 3 Stunden und im Nabelschnurblut Maximalwerte von 11,0 mcg/ml ermittelt. Im Plasma des Neugeborenen konnten nach 6 Stunden post partum 3,4 bis 3,6 mcg/ml Cefuroxim gemessen werden. Die üblicherweise empfohlene Cefuroximdosis ist also während der Schwangerschaft nicht ausreichend. Da die Substanz die Plazenta schnell passiert und in das Fruchtwasser gelangt, ist sie gut zur Behandlung intrauteriner Infektionen geeignet. Es wurden weder bei der Mutter noch beim Neugeborenen Nebenwirkungen festgestellt. (187)

Nach i.v. Bolusinjektion von 1,5 g Cefuroxim 4 - stündlich bis zur Einleitung der Geburt konnten mütterliche Serumspiegel von 54 mg/l bis 100 mg/l gemessen werden. Die Fruchtwasserspiegel lagen zwischen 6,2 und 77,8 mg/l nach zweimaliger bzw. dreimaliger Injektion. In allen Nabelschnurblutproben konnte Cefuroxim in signifikanten Dosen von 2,8 bis 18,4 mg/l nachgewiesen werden.

Nach i.v. Einzelinjektion von 1,5 g Cefuroxim kurz vor Kaiserschnitt ergaben sich im mütterlichen Serum Werte von 8 bis 84 mg/l 1 bis 1 1/2 Stunden

nach Applikation, im Nabelschnurblut Werte von 1,3 bis 45,0 mg/l (durchschnittlich 17,3 mg/l) und im Fruchtwasser Werte von 0,7 bis 11,4 mg/l (durchschnittlich 4,5 mg/l).

Therapeutische Spiegel wurden beim Neugeborenen sowohl nach eingeleiteter Geburt als auch nach Kaiserschnitt erreicht. Die verlängerte Halbwertszeit im Neugeborenen gewährt Schutz gegen sensible Keime bis zu 6 Stunden nach der Geburt. (35)

Cefamandol

Bei 100 Frauen mit geburtshilflichen und gynäkologischen Infektionen zeigte sich, daß Cefamandol als Monotherapie wirksam gegen polymikrobielle Erkrankungen ist. Nur in 10% der Fälle war eine Zusatztherapie erforderlich. (37)

Wochenbett:

Cefamandol tritt nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Muttermilchspiegel betrugen nach i.v. Dosis von 1g 0,46 mcg/ml nach 1 Stunde und 0,19 mcg/ml nach 6 Stunden. (37)

ORALCEPHALOSPORINE

Cefradin

Die Plasmaspiegel sind bei Schwangeren um 30% niedriger als bei Nichtschwangeren, die Halbwertszeit ist signifikant verkürzt und die Plasmaclearance signifikant erhöht. (185)

Im I. und II. Trimenon erzeugen orale oder intra-

venöse Cefradindosen Fruchtwasserspiegel von 1 mcg/ml und weniger.

Kurz vor Entbindung konnten nach intravenöser Verabreichung von 2g Cefradin hohe Nabelschnurwerte von 29 mcg/ml und niedrige Fruchtwasserspiegel von 1,1 mcg/ml gemessen werden.(37)

Vor Kaiserschnitt wurden nach oraler Gabe von 1 g Cefradin nach 2 Stunden mütterliche Serumwerte von 15,7 mcg/ml, fetale Blutwerte von 3,9 mcg/ml und Fruchtwasserspiegel von 3,1 mcg/ml erreicht.(70)

Wochenbett:

Nach oraler Gabe von 500 mg Cefradin 6 - stündlich über 48 Stunden ergaben sich Muttermilchspiegel von 0,6 mcg/ml und ein M/P - Verhältnis von 0,2.(37)

Cefadroxil

Vor Sectio c. wurden nach oraler Applikation von 1g Cefadroxil im mütterlichen Serum 12,8 mcg/ml, im fetalen Blut 6,7 mcg/ml und im Fruchtwasser 4,3 mcg/ml nach 4 Stunden ermittelt.(70)

Kurz vor der Geburt ergab sich nach Applikation von 500 mg Cefadroxil nach 2,5 Stunden ein Nabelschnurblutwert von 4,6 mcg/ml. Das entspricht 40% der mütterlichen Serumkonzentration. Im Fruchtwasser konnten nach 10 Stunden 4,4 mcg/ml nachgewiesen werden.(37)

Wochenbett:

20 Mütter erhielten 1g Cefadroxil 3 mal täglich oral vom 3. bis 6. Tag nach der Entbindung. Schon nach der ersten Dosis ergaben sich bakterizide Muttermilchspiegel von 0,46 mcg/ml bis 2,35 mcg/ml.

Die Werte stiegen bis zu 4,4 mcg/ml 6 Stunden nach der letzten Dosis. Es konnte keine Veränderung der aeroben Bakterienflora des Säuglings im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe festgestellt werden. (181)

Nach oraler Einzeldosis von 1 g Cefadroxil konnten Serumspitzenwerte von 18,6 bis 30,0 mcg/ml gemessen werden. Die Muttermilchwerte betrugen nach 6 bis 7 Stunden 1,2 mcg/ml bis 2,4 mcg/ml. (120)

Cefalexin

Serumspitzenwerte treten bei Schwangeren später und in niedrigerer Konzentration auf als bei Nichtschwangeren. (185)

Im II. Trimenon konnte mit einer Einzeldosis von 3g Cefalexin bei Bakteriurie eine Heilungsrate von 70 % erzielt werden. Obwohl die Einzeldosistherapie bei Schwangeren weniger effektiv als bei Nichtschwangeren ist, scheint sie doch eine gute Therapiemöglichkeit zur Behandlung bakterieller Infektionen darzustellen. (39)

Im III. Trimenon führte orale Applikation von 1g Cefalexin zu Serumspitzenwerten von 34,6 mcg/ml nach 1 Stunde, zu Fruchtwasserspiegeln von 13,2 mcg/ml nach 6 Stunden und zu Nabelschnurblutwerten von 11,32 mcg/ml nach 4 Stunden. Die gemessenen Spitzenwerte im Fruchtwasser würden ausreichen, um in vitro Staph. aureus zu inhi-

bieren, nicht jedoch *Proteus mirabilis* und *E. Coli*. (47)

Wochenbett:

Nach oraler Dosis von 1g Cefalexin betrugen die Spitzenserumwerte 22,9 mcg/ml nach 1 Stunde und die Spitzenmuttermilchspiegel 0,24 mcg/ml bis 0,85 mcg/ml nach 4 bis 5 Stunden. (120)

Nach einer Einzeldosis von 500 mg konnte nach 4 Stunden ein Spitzenmuttermilchspiegel von 500 mcg/ 100 ml nachgewiesen werden. Die therapeutische Dosis beträgt beim Kind 100 mg/kg KG. An das Risiko einer Sensibilisierung sollte jedoch auch hier gedacht werden. (40)

Cefatrizin

Im I. Trimenon erhielten 33 Schwangere eine orale Einzeldosis von 1000 mg Cefatrizin vor therapeutischem Schwangerschaftsabbruch. Dabei konnten im mütterlichem Serum Werte von 7,9 mcg/ml nach 2 Stunden, im fetalen Serum Werte unter 1,7 mcg/ml nach 2,8 bis 22,6 Stunden, in der Plazenta Werte von 1,7 mcg/g bis 3,1 mcg/g nach 3 bis 5 Stunden gemessen werden und im Fruchtwasser enthielt nur eine Probe Cefatricin, jedoch unter 1 mcg/ml.

Die Pharmakokinetik von Cefatrizin wird durch die Schwangerschaft nicht maßgeblich beeinflusst. (24)

Cefaclor

Wochenbett:

Cefaclor geht nur in niedriger Konzentration in die Muttermilch über. Bei einer Einzeldosis von 500 mg oral wurden Muttermilchspiegel von 0,16 bis 0,21 mcg/ml nachgewiesen. (37)

Cefotaxim

ein auch gegen *Pseudomonas* wirksames Cephalosporin passiert schnell die Plazenta. Die Halbwertszeiten in fetalen Serum und Fruchtwasser betragen 2,3 bis 2,8 Stunden.

Wochenbett:

Nach Verabreichung von 1g Cefotaxim wurden Serumwerte von 9,4 mcg/ml bis 15,5 mcg/ml erreicht. In der Muttermilch betrugen die Werte 0,22 bis 0,52 mcg/ml. (120) Bei einer anderen Gruppe konnte die Substanz in der Muttermilch bei gleicher Dosierung nur in Spuren nachgewiesen werden. (198)

Ceftriaxon

Im II. Trimenon konnten nach i.v. Applikation von 2g Ceftriaxon 12-stündlich im mütterlichen Plasma nach 1/2 Stunde Maximalwerte von 221,9 mcg/ml gemessen werden. Die Fruchtwasserspiegel erreichten 2,2 bis 8,2 mcg/ml nach 4 Stunden. Diese Werte sind ausreichend, um 80% der Enterobacteriaceae, aber nur geringfügig *B. fragilis* zu hemmen. (74)

Wochenbett:

Bei einer Tagestrinkmenge von 1 Liter gehen meist nur wenige Milligramm auf den Säugling über. Für Ceftriaxon wurde eine verzögerte Elimination aus der Muttermilch ermittelt. Nach i.v. oder i.m. Gabe über 3 Tage nach der Entbindung wurde

eine Serumeliminationshalbwertszeit von 5,3 h ermittelt. Die Milchkonzentrationen betrugen ca. 3 bis 4 % der Plasmawerte und fielen mit durchschnittlichen Halbwertszeiten von 12,8 h nach i.v. Gabe und 17,3 h nach i.m. Gabe ab. Bei Mehrfachapplikation von Ceftriaxon muß jedoch nach beiden Applikationsarten mit einem Kumulationseffekt und einer entsprechenden wenn auch insgesamt geringen Substanzbelastung des Säuglings gerechnet werden. (242)

Cefmenoxim

Nach i.m. Injektion einer Einzeldosis von 1g Cefmenoxim konnten im mütterlichen Serum Spitzenspiegel von 16 mcg/ml ermittelt werden. Im Nabelschnurblut wurden Werte von 4,8 mcg/ml erreicht und im Fruchtwasser betrugen die Spiegel 4,7 mcg/ml.

Die Konzentrationen im fetalen Kompartiment reichen aus, um gegen die meisten pathogenen Organismen bei geburtshilflichen Infektionen bakterizid zu wirken. (19)

Ceftazidim

Im II. Trimenon erhielten 69 Schwangere 8 stündlich 1 g Ceftazidim i.v. Die mütterlichen Serumspiegel erreichten maximal 25 mcg/ml nach 1 Stunde. Im Fruchtwasser lagen die höchsten Werte

bei 5 mcg/ml nach 5 Stunden. Die Werte reichen aus, um alle Enterobacteriaceae, 60% der P. aeruginosa-Stämme, jedoch weniger als 10% der B. fragilis-Stämme zu hemmen! (74)

Hochenbett:

Nach Applikation von 2g Cefotaxim i.v. 8-stündlich über 5 Tage betrugen die durchschnittlichen Muttermilchspiegel $5,2 \pm 3,0$ mcg/ml nach 1 Stunde und $4,5 \pm 1,7$ mcg/ml nach 3 Stunden. Die Serumspiegel erreichten Werte von $71,8 \pm 47,7$ mcg/ml nach 1 Stunde. (30)

Moxalactam

Moxalactam ist das erste Oxa-Betalactamantibiotikum. Der Ersatz des Schwefelatoms im Grundgerüst der 7-Aminocephalosporansäure durch ein Sauerstoffatom bedingt eine neuartige Struktur. Dies bedeutet, daß Moxalactam weder bei den Penicillinen noch bei den Cephalosporinen einzuordnen ist.

Durch die breite Wirksamkeit im aeroben und anaeroben Bereich bietet sich Moxalactam zur Monotherapie anaerob/aerober Mischinfektionen, speziell in der Abdominalchirurgie und Gynäkologie an.

Nach intravenöser Injektion von 1 g Moxalactam wurden im Fruchtwasser 21,5 mcg/ml, im Nabelschnurblut 38,4 mcg/ml und im Serum des Neugeborenen 3,5 mcg/ml gemessen.

Nach i.v. Verabreichung von 2g Moxalactam
8 - stündlich werden Serumspiegel von maximal
98 mcg/ml nach 1 Stunde erreicht. Die höchsten
Fruchtwasserspiegel betrugen zwischen 6,5 und
9 mcg/ml nach 3 bis 4 Stunden und in einem Fall
sogar 15 mcg/ml nach 1 h. (74)

Wochenbett:

Nach Gabe von 1g Moxalactam konnten in der
Muttermilch Spiegel unter 1,1 mcg/ml nachgewiesen
werden. (Lilly)

MAKROLID - ANTIBIOTIKA

Erythromycin

findet häufig Anwendung als Ersatztherapeutikum bei penicillinallergischen Schwangeren gegen Gonorrhö, Syphilis und Chlamydieninfektionen. (139)

Besonders bei Mykoplasmeninfektionen während der Schwangerschaft zeigte sich bei einer Behandlung mit Erythromycin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Senkung der Schwangerschaftsverluste. (191)

Serumspiegel wurden während des Zeitpunkts eines therapeutischen Abortes nach Verabreichung von einzelnen oder mehreren 500 mg-Dosen gemessen. Hier zeigten sich sehr große interindividuelle Unterschiede; die mittleren Serumspiegel waren jedoch geringer als die bei Männern, die vergleichbare Dosen erhielten. (185)

Wegen seines hohen Molekulargewichts passiert Erythromycin die Plazenta im Vergleich zu anderen Antibiotika nur in geringem Maße; der Anteil liegt unter 25% der mütterlich erreichten Blutspiegel. (197)

Im II. Trimenon erhielten Frauen 500 mg Erythromycin 4,33 bzw 4,25 h vor therapeutischem Schwangerschaftsabbruch. Hohe Werte in der fetalen Leber sprechen dafür, daß die fetale Leber fähig ist, dieses Antibiotikum zu konzentrieren. Die mütterlichen Blutspitzenwerte betrugen 2,55 mcg/ml nach Einzeldosis und 4,94 mcg/ml nach Mehrfachdosen. Im fetalen Blut wurden nach Einzeldosis 0,02 mcg/ml und nach Mehrfachdosen 0,06 mcg/ml gemessen.

Im Fruchtwasser wurden Spiegel von 0,01 mcg/ml nach Einzeldosis und 0,23 bis 0,36 mcg/ml nach Mehrfachdosen erreicht. In der fetalen Leber konnten sogar Spitzenwerte von 0,41 mcg/ml nach Einzeldosierung und 4,94 mcg/ml nach Mehrfachdosen ermittelt werden. (184)

Erythromycin gilt zwar in der Anwendung während der Schwangerschaft als relativ sicher. Im Collaborative Perinatal Project konnte kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen Mißbildungen oder anderen Defekten und der Behandlung mit Erythromycin gefunden werden. (37)

Es sollte jedoch in Betracht gezogen werden, daß bei der Verabreichung von Erythromycin - Estolat die Inzidenzrate einer subklinischen, reversiblen Hepatotoxizität 10 bis 15 % beträgt. (209)

Nach Verabreichung von 4 mal täglich 250 mg Erythromycin-Estolat an Frauen in der II. Schwangerschaftshälfte zeigten sich im Vergleich zu einer Gruppe, die 4 mal täglich 150 mg Clindamycinhydrochlorid erhielt und einer Placebogruppe folgende Ergebnisse:

Die Patientinnen, die Erythromycinestolat erhielten, hatten signifikant mehr erhöhte SGOT-Werte (9,9%) als die, die Clindamycin erhielten (2,4%). Nach Absetzen des Präparates kehrten alle SGOT-Werte in den Normbereich zurück. (158)

Ebenso wie Ampicillin kann Erythromycin durch Reduktion der bakteriellen Darmflora und durch eine Interaktion mit der Hydrolyse und der Reabsorption des Östriols, über einen Östriol-

verlust durch die Faeces zu einer Erniedrigung des Urinöstriolspiegels führen. Nach 6-stündl. Verabreichung von 500 mg Erythromacin an eine 19-jährige Primigravida in der 36. Schwangerschaftswoche mit Pneumokokkenpneumonie sanken die Urinöstriolspiegel von 17 mg/24 h auf 4,1 mg/24 h. Nach Unterbrechen der Therapie kehrten die Östriolwerte zu normalen Spiegeln zurück. (68)

Hohe Erythromycindosen, intravenös verabreicht, können zu einem Hörverlust führen. (80)

Wochenbett:

Aussagen über die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen und Nebenwirkungen von Erythromycin sind sehr unterschiedlich. Knothe/Dette sprechen sich gegen eine Verordnung von Erythromycin während der Stillzeit aus, da diese Substanz in höherer Konzentration in der Muttermilch angereichert und ausgeschieden wird, wodurch die Bifidus-Flora im Darm des Kindes empfindlich gestört werden kann. (125)

Andere Autoren hingegen halten eine Anwendung während der Laktationsperiode für ungefährlich. (228, 124, 37, 128)

Nach einmaliger peroraler Verabreichung von 500 mg Erythromycin wurden die höchsten Milchspiegel mit 0,9 bis 1,4 mcg/ml nach 4 Stunden erreicht. Die mütterlichen maximalen Serumspiegel konnten nach 1 Stunde mit 3,9 bis 4,7 mcg/ml ermittelt werden. (198)

Nach 400 mg Erythromycin oral alle 8 Stunden, ergaben sich Milchspiegel von 0,4 bis 1,6 mcg/ml.

Nach 2 g oral /die konnten Werte von 1,6 bis 3,2 mcg/ml gemessen werden.(37)

Die Ausscheidungsmenge in die Muttermilch wird mit Werten angegeben, die vom 504 - bis zum 7 - fachen des mütterlichen Serumspiegels reichen.(114) Unterschiedliche Angaben liegen auch über Erythromycinestolat vor. Einerseits wird bei Müttern, die mit diesem Medikament behandelt wurden, von einer Milchkonzentration zwischen 0,5 und 1,0 mcg/ml und einer Milch/Plasma-Relation von 0,5 berichtet, andererseits werden sehr hohe Milchwerte beschrieben, die die Plasmawerte weit übertreffen.(114)

Clindamycin

hat Bedeutung bei der Behandlung resistenter anaerober Infektionen durch *Bacteroides fragilis* und *B. bivius*. Obwohl es häufig zur Behandlung intraabdomineller und postpartaler Infektionen gebraucht wird, findet es doch selten Anwendung in der Schwangerschaft selbst.(139)

Die Serumspiegel Schwangerer entsprechen ungefähr denen Nichtschwangerer. Auch die Absorption von Clindamycin wird durch die Schwangerschaft nicht verändert.(185,186)

Berichte über kongenitale Defekte oder fetale Toxizität durch Clindamycin liegen bisher nicht vor.(209,185)

Clindamycin passiert die Plazenta und erreicht ca. 50% der mütterlichen Serumspiegel im Nabelschnurblut. Die fetalen Spiegel erreichen therapeutische

peutische Werte.(37)

Clindamycin wird in der fetalen Leber angereichert und übersteigt dort sogar die fetalen Blutwerte. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 450 mg Clindamycin kurz vor therapeutischem Schwangerschaftsabbruch und Mehrfachdosen von durchschnittlich bis zu 4,6 g konnten in den einzelnen Kompartimenten folgende Werte ermittelt werden:

Im fetalen Blut wurden nach Einzeldosis 0,32 mcg/ml, im Fruchtwasser 0,02 mcg/ml, in der fetalen Leber 0,9 mcg/ml und im mütterlichen Blut 5,16 mcg/ml gemessen.

Nach Mehrfachdosen betrugen die Konzentrationen im fetalen Blut 0,7 mcg/ml, im Fruchtwasser 0,82 bis 1,07 mcg/ml, in der fetalen Leber 2,1 mcg/ml und im mütterlichen Blut 6,3 mcg/ml.

Beachtet sollte werden, daß wie bei Nichtschwangeren auch in der Schwangerschaft die Gefahr der Ausbildung einer antibiotika-assoziierten (pseudomembranösen) Colitis besteht, bedingt durch das resistente toxische *Clostridium difficile*. Eine Knochenmarksdepression ist nicht auszuschließen. (29,177)

Wochenbett:

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Nach 6-stündlicher Verabreichung von 600 mg intravenös betrugen die Muttermilchspiegel zwischen 2,1 und 3,8 mcg/ml. Nach 6-stdl. oraler Gabe von 300 mg konnten Muttermilchspiegel von 0,7 bis 1,8 mcg/ml gemessen werden. (37)

Bei therapeutischer Dosierung konnten mütterliche Plasmaspiegel von 10 bis 20 mcg/ml, Muttermilchspiegel von 1 bis 2 mcg/ml und Plasmakonzentrationen bei Neugeborenen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml / die von 0,1 bis 0,3 mcg/ml ermittelt werden. (244)

600 mg Clindamycin i.v. 4 x tgl. und 150 mg oral 3 x tgl. führten zu Muttermilchspiegeln von 2,13 bis 3,8 mcg/ml bzw. 0,5 bis 0,3 mcg/ml. (40)

Wegen der zwar seltenen, jedoch schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen, die man bei Erwachsenen beobachten kann, sollte auf eine Anwendung von Clindamycin während der Laktationsphase verzichtet werden. (221)

Lincomycin

Bisher liegen keine Berichte über kongenitale Defekte nach einer Lincomycintherapie in der Schwangerschaft vor. Das Antibiotikum passiert die Plazenta und erreicht etwa 1/4 der mütterlichen Serumkonzentrationen im Nabelschnurblut.

Die Kinder von 302 Patientinnen, die in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft mit 2 g Lincomycin / die über 7 Tage behandelt wurden, hatte man bis zum Alter von 7 Jahren beobachtet. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war kein Anstieg von Mißbildungen oder anderen Defekten zu verzeichnen. (164)

Wochenbett:

Lincamycin wird in die Muttermilch in einer Konzentration von 50 bis 100 % des mütterlichen Serumspiegels ausgeschieden.

Nach 6-stündlicher Verabreichung von je 500 mg ergaben sich mütterliche Blutspiegel von 0,4 bis 3,2 mcg/ml (durchschnittl. 1,3 mcg/ml). In der Milch wurde Lincamycin in Konzentrationen von 0,5 bis 2,4 mcg/ml (durchschn. 1,2 mcg/ml) gefunden. Bei den gestillten Neugeborenen waren keine Nebenwirkungen zu beobachten. (114,189)

Rosaramicin

zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien, insbesondere Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Hämophilus influenzae und Legionella pneumophila. Bisher liegen keine Berichte über eine Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Wochenbett:

10 Stillende erhielten eine orale Einfachdosis von 250 mg Rosaramicin. Spitzenwerte wurden in der Muttermilch nach 2 oder 4 Stunden mit Werten von 27,8 bis 44,7 ng/ml erreicht. Dies entspricht etwa 10% der mütterlichen Serumspitzenwerte. Vorausgesetzt der Säugling wird 4 x tgl. zu einer Zeit gestillt, in der Spitzenwerte in der Muttermilch vorliegen und nimmt 1 Liter Milch täglich zu sich, würde die tägliche Rosaramicindosis ca. 30 mcg betragen. Ein

4 kg schweres Kind würde also ca. 0,007 mg/kg/die erhalten. Die Erwachsenenendosis beträgt im Vergleich dazu 40 mg/kg/die. Auch wenn das Risiko einer Toxizität gering zu sein scheint, sollte berücksichtigt werden, daß Rosaramicin in vier Metabolite umgewandelt wird, deren Ausscheidung in die Muttermilch noch nicht bekannt ist. (223)

Vancomycin

Bisher liegen keine Daten über eine Anwendung in der Schwangerschaft vor.

In einem Fall wird über eine Schwangere berichtet, die in der 13. Schwangerschaftswoche 1g Vancomycin 12 - stündlich wegen einer bakteriellen Endocarditis 28 Tage lang erhielt. Die Vancomycinspiegel wurden zweimal wöchentlich gemessen, um toxische Konzentrationen zu vermeiden. Die höchste Konzentration betrug 20 mg/ltr.

Das 2620 g schwere Neugeborene zeigte keine Anhaltspunkte für kongenitale Mißbildungen. Auch eine Schädigung des Innenohres konnte nicht nachgewiesen werden. (159)

Metronidazol

Gerade wegen seiner häufigen Anwendung in Gynäkologie und Geburtshilfe wurden in neuerer Zeit zahlreiche Berichte über die Anwendung von Metronidazol während der Schwangerschaft und Laktationsperiode veröffentlicht.

Metronidazol wirkt protozoid auf *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas foetus*, *Balantidium coli* und *Entamoeba histolytica*. Seine antimikrobielle Wirkung umfaßt anaerobe gramnegative nichtsporenbildende Stäbchen (*Bacteroidaceae*), grampositive sporenbildende Stäbchen (*Bacillaceae*), gramnegative Kokken (*Veillonellaceae*) und grampositive Kokken (*Peptococcaceae*).

Nach der Applikation von 250 mg oder 1 g per os in einer oder mehreren Dosen wurden Spitzenwerte im Serum 1 bis 2 Stunden nach Anwendung erreicht.

Die Serumwerte waren bei Graviden nur etwas geringer als bei Nichtschwangeren. Die Eliminationshalbwertszeiten betrugen 5,7 und 7,7 Stunden nach Einnahme von 250 mg bzw. 1 g Metronidazol. Daraus folgt, daß die Dosierung zur Behandlung anaerober Infektionen bei Schwangeren genauso gehandhabt werden kann, wie bei Nichtschwangeren.

Ein steady-state wurde innerhalb der ersten beiden Tage ab Therapiebeginn erreicht. In der frühen Schwangerschaft beeinträchtigt das gering

erhöhte Extrazellulärvolumen die Verteilungsvolumina für Metronidazol nicht. Dies fällt erst in der späteren Schwangerschaft ins Gewicht, wenn das EZV nach weiter zunimmt. Die Urinkonzentrationen erreichten bei dieser Dosierung auch bei Schwangeren therapeutische Werte. Im Urin erscheinen ca. 50% der verabreichten Dosis in den ersten 24 Stunden nach Applikation. (3)

Im I. Trimenon konnten nach einer Einzelinfusion von 500 mg Metronidazol bzw. Tinidazol im Serum $13,6 \pm 0,6$ mcg/ml für Metronidazol und $13,2 \pm 0,4$ mcg/ml für Tinidazol gemessen werden. Im fetalen Gewebe wurden 66% der mütterlichen Serumwerte für Metronidazol und 58% für Tinidazol ermittelt. Im Plazentagewebe konnten 26% der Serumwerte für Metronidazol und 37% für Tinidazol nachgewiesen werden. Daraus ist zu ersehen, daß die Substanzen die Plazentaschranke mühelos passieren und das fetale Kompartiment erreichen. (189)

Im II. Trimenon ergaben sich bei Verabreichung von 500 mg Metronidazol 8-stündlich p.r., 500 mg Ornidazol i.v. 12-stündlich und 1g Tinidazol p.r. 12-stündlich ähnliche Serumspiegel. Die Fruchtwasserspiegel lagen für Metronidazol bei ca. 16 mcg/ml, für Ornidazol bei ca. 8 mcg/ml und für Tinidazol bei ca. 10 mcg/ml. Diese Konzentrationen sind 4 bis 10 mal höher als die empfohlenen Fruchtwasserkonzentrationen, um *B. fragilis* zu inhibieren. (74)

Über die gefahrlose Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft gibt es sehr kontroverse Ansichten.

Ausgehend davon, daß Metronidazol wie auch andere Nitroimidazole die spontane Mutationsrate besonders bei nitrosereduktase-positiven Mutanten von *Salmonella thyphimurium* erhöht und daß die Tumorraten bei Ratten und Mäusen nach etwa 18 - monatiger Einnahme hoher Dosen ansteigt, wurde Metronidazol in den letzten Jahren einer kritischen Wertung hinsichtlich der mutagenen und möglicherweise auch kanzerogenen Wirkung unterzogen. (2, 198, 57)

Einerseits konnte bisher keine schädigende Wirkung von Metronidazol während der Schwangerschaft beim Menschen nachgewiesen werden.

Kontrollierte Studien ergaben keinen Anhalt für eine Erhöhung der Inzidenzrate an small-for-date babies oder Frühgeburten. Auch die Totgeburtenrate stieg während der Therapie nicht an. Andererseits wurde über Frühgeburten, Totgeburten und Mißbildungen nach oraler Therapie bei Guineaschweinen, Mäusen und Ratten berichtet. Bei diesen Studien wird jedoch angezweifelt, daß sie den üblichen experimentellen Standards entsprachen. (171, 177, 166, 193, 209, 56)

Bei Swiss-Webster-Mäusen kann eine Metronidazoltherapie zu einer erhöhten Rate fetaler Todesfälle und Anomalien führen. Insgesamt waren 33,3% aller Feten geschädigt. Die häufigsten Mißbildungen waren renale Anomalien. (78)

Bei Ratten erzeugt die Verabreichung des Metronidazolmetaboliten Acetamid in hohen Dosen

Lebercarcinome.(183)

Besonders wichtig ist es, Alkohol während einer Metronidazoltherapie in der Schwangerschaft zu vermeiden, da es zu einer Inhibierung der Aldehyddehydrogenase kommen kann. Toxische Aldehydspiegel und ein feathes Alkoholsyndrom sind hier nicht selten.(160)

Aus besagten Gründen empfehlen die meisten Autoren, obwohl bisher keine Berichte über eine schädigende Wirkung im I. Trimenon vorliegen, Metronidazol auf das II. und III. Trimenon zu beschränken, falls überhaupt eine Metronidazoltherapie unumgänglich ist.

Der Grund für den Einsatz von Metronidazol ist ohnehin meist nur eine nicht lebensbedrohliche Infektion mit *Trichomonas vaginalis*.(209)

Auch die perinatale Entwicklung des Neugeborenen scheint durch eine Trichomonadeninfektion nicht beeinflusst zu werden. (41)

Wochenbett:

Metronidazol erscheint in der Muttermilch und ergibt etwa gleich hohe Werte wie im Plasma.

Nach Gabe von 600 mg Metronidazol/die und 1200 mg Metronidazol/die wurden Plasmaspiegel von durchschnittlich 5,0 mcg/ml bzw. 12,5 mcg/ml erreicht. Die Milchspiegel betrugen durchschnittlich 5,7 mcg/ml bzw. 14,4 mcg/ml. Die maximale Metronidazolaufnahme durch das Kind beträgt in diesem Falle 3,0 mg/kg/die bei einer Trinkmenge von 500 ml.(94)

Nach einer Einzeldosierung von 2g Metronidazol wurden Milchproben 2,4,6,8,12 und 24 Stunden nach Applikation untersucht. Metronidazol wurde in allen Milchproben nachgewiesen, Höchstwerte konnten in den 2- bzw.

4 Stunden-Proben gefunden werden. Wenn das Stillen nicht unterbrochen wird, würde ein drei Monate altes Kind, das 1000 ml Muttermilch pro Tag verteilt auf 5 bis 6 Mengen trinkt, 21,8 mg in 24 Stunden und 25,3 mg in 48 Stunden aufnehmen. Die Empfehlungen für therapeutische Dosen gegen Amöbiasis bei Kindern betragen 35 bis 50 mg/kg KG. Die hier gemessenen Werte in der Muttermilch blieben weit darunter. Da eine 2,0 g Einzeldosis genauso wirksam wie 3 x täglich 250 mg über 7 Tage ist, scheint die Einzeldosierung mit kurzzeitiger Unterbrechung des Stillens die Methode der Wahl zur Behandlung der Trichomoniasis bei stillenden Müttern zu sein. (63,242)

Zu bedenken ist jedoch, daß die Nieren- und Leberfunktion bei Neugeborenen noch herabgesetzt ist, was eine Verzögerung der Elimination zur Folge hat. Von der amerikanischen " Food and Drug Administration" wird empfohlen, Metronidazol während der Laktation überhaupt nicht anzuwenden. (200) Plasmakonzentrationen bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die sind kaum nachweisbar. (244)

AMINOGLYCOSIDE

Amikacin

ein Kanamycin-Derivat, das Wirksamkeit gegen *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Providencia* s., *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus* zeigt, passiert schnell die Plazenta und erscheint im fetalen Blutkreislauf und Fruchtwasser.

Im I. und II. Trimenon wurden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 7,5 mg Amikacin i.m. pro kg KG an 30 gesunde Gravide mit 22,5 mcg/ml Spitzenserumkonzentrationen erreicht, die nur geringfügig niedriger waren als bei Nichtschwangeren. Im fetalen Serum konnten Maximalwerte unter 4 mcg/ml nach 1,75 Stunden gemessen werden. Nach 3,5 Stunden erreichte die Amikacin-konzentration im Fruchtwasser ihren Maximalwert mit 3 mcg/ml. (23,186)

Die Substanz verteilt sich in fast allen fetalen Geweben, außer Gehirn und Liquor. Höchste Konzentrationen wurden in Nieren und Urin bestimmt. Bisher liegen keine Berichte über kongenitale Schäden vor. Ototoxizität, die in Zusammenhang mit Amikacintherapie bekannt wurde, ist nicht das Resultat einer in - utero - Exposition. Nichtsdestotrotz sollte an diese Möglichkeit wegen der bekannten Nebenwirkungen anderer Aminoglykoside gedacht werden.

Wochenbett:

Nach i.m.-Injektion von 100mg Amikacin betrugen die maximalen mütterlichen Serumspiegel nach 1

Stunde durchschnittlich 4,2 mcg/ml. In der Muttermilch konnte die Substanz, wenn überhaupt, nur in Spuren nachgewiesen werden. (198)

Auch nach einer 200 mg i.m. - Einzelinjektion konnten Amikacinkonzentrationen in der Muttermilch nicht festgestellt werden. Die tägliche therapeutische Dosis würde für das Neugeborene 15 mg/kg/KG betragen. (40)

Da die Resorption im Gastrointestinaltrakt sehr gering ist, ist eine ototoxische Wirkung beim Säugling nicht zu erwarten. (37)

Gentamycin

Wie bei allen Aminoglycosiden sind auch nach Gentamycin - Applikation die Serumspitzenwerte bei Schwangeren niedriger als bei Nichtschwangeren.

Kurz vor der Entbindung wurden nach einer Einzelinjektion von 40 mg Gentamycin mütterliche Serumspitzenwerte von 3,65 mcg/ml nach 30 Minuten gemessen. Die Nabelschnurblutkonzentration erreichte mit 1,25 mcg/ml ihr Maximum nach 60 bis 120 Minuten. Das entspricht 34,2% des mütterlichen Serumwertes. (249)

Während der Geburt wurden im mütterlichen Serum bei 20 mg/h ein steady state von 2,3 bis 3 mcg/ml und bei 40 mg/h ein steady state von 4 bis 5 mcg/ml erreicht. Im Nabelschnurblut betrugen die entsprechenden Werte jeweils 1 bis 2 mcg/ml und 1 bis 4,9 mcg/ml. Die Fruchtwasserkonzentrationen überschritten die mütterlichen Serumkonzentrationen nach 7 Stunden bei der höheren Dosierung. Die intrauterinen Spiegel reichen besonders bei der

höheren Dosierung aus, um gentamycinempfindliche Keime nach 4 bis 6 Stunden wirksam zu hemmen oder abzutöten.

Weder bei den Müttern noch bei den Neugeborenen konnte eine ototoxische Wirkung beobachtet werden. (52)

Nach i.m. Gabe von 80 mg Gentamycin 30 Minuten vor und 8 h nach Kaiserschnitt wurden mütterliche

Serumspitzenwerte von 2 mcg/ml ermittelt. Das entspricht ca. 50% der Spiegel Nichtschwangerer. Im Nabelschnurblut wurden 42% der mütterlichen Blutspiegel gemessen. Im neonatalen Venenblut konnten innerhalb der ersten 6 Lebensstunden Werte unter 1 mcg/ml ermittelt werden. Im Fruchtwasser war 30 bis 60 Minuten nach Applikation kein Gentamycin nachweisbar. (237, 186)

Berücksichtigt sollte werden, daß die ototoxische Wirkung von Gentamycin bei Niereninsuffizienz der Mutter und gleichzeitiger Gabe bestimmter Diuretika, wie Etacrynsäure oder Furosemid, potenziert wird. (197)

Es liegen keine Berichte über kongenitale Defekte nach Gentamycintherapie während der Schwangerschaft vor. (37)

Wochenbett:

Aminoglycoside werden vom Gastrointestinaltrakt des Neugeborenen kaum resorbiert. Deshalb scheint das Risiko einer möglichen ototoxischen Wirkung sehr gering. (242, 18, 40)

Nach therapeutischer Dosierung werden mütterliche Serumwerte von 3 bis 8 mcg/ml erreicht.

Die Konzentration in der Muttermilch war mit 1 bis 3 mcg/ml sehr gering. Im Plasma des Säuglings konnten keine Gentamycinkonz. nachgewiesen werden. (244)

Kanamycin

Im II. Trimenon erreicht Kanamycin nach i.m. Injektion von 1000 mg 3 bis 8 Stunden nach Applikation Fruchtwasserkonzentrationen von 0,9 mcg/ml.

Im III. Trimenon wurden bei gleicher Dosierung Fruchtwasserwerte von 1,7 mcg/ml gemessen. Höchste Konzentrationen konnten in den fetalen Nieren nachgewiesen werden. (155)

Bei Verabreichung von 500 mg Kanamycin i.m. betrugen die Nabelschnurwerte nach 3 bis 6 h 6 mcg/ml. Fruchtwasserspiegel erreichten nach 6 h Werte bis zu 5,5 mcg/ml.

In einer retrospektiven Studie, bei der 391 Mütter 50 mg/kg KG über längere Perioden während der Schwangerschaft erhalten hatten, wurde über 9 Kinder mit Innenohrschädigung berichtet. (37)

Wochenbett:

Kanamycin geht nur in sehr geringer Menge in die Muttermilch über und wird vom kindlichen Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert. (189)

Nach i.m. Injektion von 1 g Kanamycin wurden im mütterlichen Serum Maximalwerte von durchschnittlich 54,0 mcg/ml gemessen. In der Muttermilch waren Werte von 0,5 mcg/ml nachweisbar. (198)

Nach therapeutischer Dosierung betrugen die mütterlichen Plasmaspiegel 5 bis 35 mcg/ml, die Muttermilchspiegel 2 bis 5 mcg/ml und die Plasmakonzentrationen beim Neugeborenen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die 0,05 mcg/ml. (244)

Tobramycin

Die mütterlichen Tobramycinspiegel Schwangerer entsprechen ungefähr denen Nichtschwangerer.(186)
Im I. und II. Trimenon waren die mütterlichen Serumkonzentrationen nach i.m. Verabreichung einer Einzeldosis von 2 mg/ kg KG genauso hoch wie bei Nichtschwangeren und erreichten nach 1 Stunde 4,0 mcg/ml.Im fetalen Serum konnten Spiegel von 0,58 mcg/ml nach 2,5 Stunden gemessen werden. Im Plazentagewebe betrugen die Spitzenkonzentrationen 1,4 mcg/g.In den fetalen Nieren konnten die höchsten und beständigsten Konzentrationen gemessen werden.Tobramycin erschien nicht im Fruchtwasser bevor es im Urin nachweisbar war.Dies spricht dafür,daß es in erster Linie über die Nieren in das Fruchtwasser gelangt.(25)
Ototoxizität trat bisher nicht im Zusammenhang mit einer in utero - Exposition auf.(37)

Wochenbett:

Nach einer Einzelinjektion von 80 mg i.m. betrugen die Muttermilchspiegel 0 bis 60 mcg/100ml.Die tägliche therapeutische Dosis für das Neugeborene wird mit 4 mg/kg KG angegeben.

Da Tobramycin vom kindlichen Gastrointestinaltrakt kaum resorbiert wird,scheint es in seiner Anwendung während der Laktationszeit sicher zu sein.Bei einer Einschränkung der mütterlichen Nierenfunktion sollte eine Tobramycintherapie jedoch vermieden werden,da die Milchspiegel bis auf das 25 - fache ansteigen können.(40,37)

Dibekacin

verhält sich in seiner Pharmakokinetik ähnlich wie Kanamycin.

Im II. Trimenon betrugen die Fruchtwasserspiegel nach einer i.m. Injektion von 1000 mg 3 bis 8 Stunden nach Applikation 0,2 mcg/ml.

Im III. Trimenon wurden bei gleicher Dosierung Fruchtwasserspiegel von 1,0 mcg/ml gemessen.(155) Über den Gebrauch von Dibekacin während der Laktationsperiode liegen bisher keine Ergebnisse vor.

Streptomycin

Passiert schnell die Plazenta und erreicht den fetalen Blutkreislauf sowie das Fruchtwasser in einer Konzentration von weniger als 50% des mütterlichen Serumspiegels.(37)

Bei 44 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Streptomycin erhielten, wurden ... Nachuntersuchungen durchgeführt.

Bei 11,3% der Kinder lag eine Perceptionsschwerhörigkeit vor, die sich vorwiegend in den hohen Frequenzen bemerkbar machte und somit zu keiner Beeinträchtigung im Sprachhörbereich führte. Die Schäden traten vor allem bei einer Streptomycinanwendung im I. Trimenon auf und waren nicht dosisabhängig.(71)

Auch in anderen Studien wird über Innenohrschäden nach einer Streptomycintherapie in der Schwangerschaft berichtet. Das Risiko fetaler Ototoxizität beträgt 3 bis 11 %. (82,165,17,124,193,59)

Es sollte darauf geachtet werden, daß Streptomycin nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird.

Wochenbett:

Streptomycin wird zwar in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch kaum vom Gastrointestinaltrakt des Säuglings resorbiert. Die Milch/Plasma-Relation beträgt 0,5 bis 1,0. (225,37)

Nach therapeutischer Dosierung betrug die mütterliche Plasmakonzentration 20 bis 30 mcg/ml. In der Muttermilch wurden Spiegel von 10 bis 30 mc /ml erreicht. Beim Neugeborenen konnten nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die 0,01 bis 0,02 mcg/ml ermittelt werden. (244)

Tetracycline

Leider existieren keine neueren Veröffentlichungen über die Pharmakokinetik von Tetracyclinen in der Schwangerschaft. Aufgrund älterer Untersuchungen kann gesagt werden, daß die Substanz die Plazenta passiert und in therapeutisch wirksamen Konzentrationen in der fetalen Kreislauf übertritt. Im Nabelschnurblut und in der Amnionflüssigkeit können 50 bis 75% der mütterlichen Serumkonzentrationen erreicht werden. (83) Tetracycline lagern sich durch Chelatbildung mit Calciumionen in Form eines Tetracyclincalcium-orthophosphatkomplexes im Dentin der Zähne und in den Calcifikationszonen der Knochen an.

Dies führt zu einer gelbbraunen bis graue Verfärbung der Zähne und zur Zahnschmelzhypoplasie. Dabei tritt die Gelbverfärbung der Zähne in einer Intensität auf, die direkt proportional der Tetracyclindosis ist. Nach Jahren der Lichtexposition werden sie grau bis braun. Wenn sie zwischen Mitte der Schwangerschaft und Geburt angewendet werden oder von Geburt ab bis zum Alter von 6 Monaten, werden diese Effekte an den Milchzähnen hervorgerufen. Vom 6. Monat an bis zum Alter von 6 bis 8 Jahren sieht man ähnliche Erscheinungen an den bleibenden Zähnen. Die sensible Phase für die Knochenbildung reicht vom ca. 25. bis 40. Tag der Gestation. Tetracycline konkurrieren mit Calcium in Stätten der Knochenneubildung. Dies führt zu einer Hemmung des Einbaus von Prolin in den Knorpel als auch des Einbaus von Calcium in den Knochen, was ein Sistieren des Knochenwachstums zur Folge hat. (209, 117, 163, 17, 197, 8, 82)

Bei der Mutter können Tetracycline in der Schwangerschaft zu mikrovesikulärer hepatischer Steatose führen. Es wurde über zwei Fälle von Tetracyclin-assoziiierter Fettleber mit letalem Ausgang in der Schwangerschaft berichtet. In einem Fall war die Tetracyclineinnahme anamnestisch gesichert, im anderen Fall war eine vorausgehende Therapie nicht bekannt. Die Substanz konnte hier jedoch durch ein Fluoreszenzverfahren im Knochen nachgewiesen werden. So stellt sich die Frage, ob vielleicht im Knochen gespeichertes Tetracyclin

in Situationen, in denen die Leber besonders anfällig für Antibiotikatoxizität ist, freigesetzt werden kann. (238) Für die hepatotoxische Wirkung werden sowohl eine Cholin - Insuffizienz als auch eine Hemmung der Proteinsynthese durch eine Störung der Tryptophanperoxidase verantwortlich gemacht. (135)

Weiterhin wurde über fettige Degeneration der Nierentubulizellen und nephrogenen Diabetes insipidus bei Schwangeren unter Tetracyclintherapie berichtet. Letzterer Effekt dürfte auf einer Interaktion der Tetracycline mit der Aktivität des Antidiuretischen Hormons beruhen. (166) Wie bei anderen Antibiotika (Rifampicin, Ampicillin, Sulfamethoxypyridazin und Chloramphenicol) kann es auch hier zu einer Interaktion mit Kontrazeptiva kommen. So wird über eine 20-jährige Patientin berichtet, die 4 Jahre lang komplikationslos Kontrazeptiva einnahm und bei der es trotzdem unter einer Tetracyclintherapie von 500 mg 6 - Std. über 3 Tage und 250 mg 6 - stdl. über 2 Tage zu einer Schwangerschaft kam. (12)

Wochenbett:

Tetracycline erreichen Konzentrationen von 50 bis 100% der mütterlichen Serumkonzentrationen in der Muttermilch. (114, 225, 128)

Nach einer mütterlichen Dosis von 2 g Tetracyclin pro die, wurden Werte von 40 bis 200 mcg/100 ml erreicht, was 70 % der mütterlichen Serumkonzentration entspricht. Für Oxytetracyclin konnten Werte von 200 bis 300 mcg/ml¹⁰ ermittelt werden. (40)

Nach therapeutischer Dosierung von Doxycyclin wurden mütterliche Plasmakonzentrationen von 2 bis 4 mcg/ml gemessen. Die Muttermilchspiegel betrugen 0,4 bis 0,8 mcg/ml. Die Plasmakonzentration bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die erreichen mit 0,05 bis 0,1 mcg/ml nur geringe Werte. (244,37) Bisher wurde nicht über Nebenwirkungen beim gestillten Kind berichtet, wenn die Mutter mit einem Tetracyclinpräparat während der Stillzeit behandelt wurde. Es wird vermutet, daß durch die relative Achlorhydrie im Säuglingsalter oder/und durch Komplexbildung der Tetracycline mit dem Calcium der Milch ihre Resorption im kindlichen Magen-Darm-Trakt erheblich verringert wird. (242) Trotzdem sollte die Substanz während der Stillzeit vermieden werden, da auch hier das theoretische Risiko einer Zahnschmelzhypoplasie und Knochenwachstumshemmung nicht auszuschließen ist. (40,179,139)

Sulfonamide

Sulfonamide finden häufig Anwendung bei der Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie oder Cystitis während der Schwangerschaft. (139) Sulfonamide passieren schnell die Plazenta während aller Phasen der Schwangerschaft. Nach ca. 2 bis 3 Stunden erfolgt eine Angleichung zwischen mütterlichen und fetalen Blutspiegeln. Dabei erreichen die fetalen Spiegel 70 bis 90 % der mütterlichen Serumwerte. (197,14)

Die Substanz konkurriert mit Bilirubin um die Albuminbindungsstellen. Auf diese Weise erhöht sie die freien Bilirubinspiegel im Serum und das Risiko eines Kernikterus beim Neugeborenen. Insbesondere die sogenannten Langzeitsulfonamide stellen eine besondere Gefahr dar. (166) Beim Feten mit Glucose - 6 - Phosphat - Dehydrogenase - Mangel können sie Hämolyse und Methämoglobinämie verursachen. (197) Beachtet sollte werden, daß antepartal verabreichte Sulfonamide durch die Enzymschwäche des Säuglings länger im Körper des Neugeborenen verweilen und zu einer Kumulation führen können. In utero befreit sich der Fetus von freiem Bilirubin durch die plazentaäre Zirkulation.

Diese Medikamentengruppe zeichnet sich dadurch aus, daß sie im Neugeborenenorganismus wesentlich leichter als später im Leben eine Methämoglobinämie und/oder Heinzkörperbildung hervorruft. Neugeborenenerythrozyten weisen gegen oxidierende Substanzen eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit auf. Sowohl reversible Oxidationen am Hämoglobin - Eisen, die zur Methämoglobinbildung führen, als auch irreversible Oxidationen, die zur Heinzkörperbildung im Erythrozyten Veranlassung geben, gehen in Neugeborenenerythrozyten rascher vor sich als in Erwachsenenerythrozyten. (138)

Die häufig angenommene Teratogenität der Sulfonamide scheint umstritten bei der Anwendung

am Menschen. Hier ist im Gegensatz zum Tierversuch nichts darüber bekannt, daß Sulfonamide Anomalien hervorrufen. (124)

Im Collaborative Perinatal Project, in dem 50 282 Schwangere untersucht wurden, erhielten 1455 Patientinnen Sulfonamide im I. Trimenon und 5689 Schwangere Sulfonamide in sämtlichen Stadien der Schwangerschaft. In keinem der Fälle konnte ein Zusammenhang zwischen Mißbildungen und Sulfonamidgabe nachgewiesen werden. (37)

Wochenbett:

Sulfonamide gelangen wegen ihrer geringen Plasmaproteinbindung leicht in die Muttermilch. Die Muttermilchkonzentrationen sind meist genauso hoch oder noch höher als die mütterlichen Plasmaspiegel:

Nach therapeutischer Dosierung von Sulfamethoxazol konnten mütterliche Plasmaspiegel von 60 bis 120 mcg/ml ermittelt werden. Die Muttermilchspiegel lagen in gleicher Höhe. Die Plasmakonzentrationen beim Neugeborenen oder Säugling nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die erreichen 50 bis 100 mcg/ml. (244)

Die Substanz sollte während der Laktationsperiode mit Vorsicht verwendet werden, da sie beim Säugling zu Kernikterus oder bei bestehendem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zu hämolytischer Anämie oder auch zu allergischen Reaktionen führen kann. (40, 189, 124, 225, 242, 18, 128)

Sulfasalazin

findet Anwendung bei entzündlichen Darmerkrankungen. Die Substanz, die aus einer Verbindung von Sulfapyridin und Salicylsäure besteht, wird im Darm wieder in ihre Bestandteile gespalten.

Sulfasalazin passiert die Plazenta und erreicht Nabelschnurkonzentrationen, die die Hälfte der mütterlichen Serumwerte erreichen. Die Sulfasalazinkonzentrationen im Fruchtwasser sind sehr gering. Die Gesamtsulfapyridinkonzentrationen sind im mütterlichen Serum und Nabelschnurblut ungefähr gleich. Die Konzentration an freiem Sulfapyridin ist im Nabelschnurblut signifikant geringer und die Konzentration an acetyliertem Sulfapyridin signifikant höher als im mütterlichen Serum. Die Spiegel an Gesamtacetylsalicylsäure waren in allen Kompartimenten sehr niedrig. Der Autor verwendet Sulfasalazin in seiner Klinik seit 10 Jahren auch während der Schwangerschaft und im Kindbett. Bisher konnten keine nachteiligen Auswirkungen beobachtet werden. (11)

Von 531 Schwangeren mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn wurden 287 mit Sulfasalazin behandelt. 244 der Patientinnen blieben als Kontrollgruppe unbehandelt. Aus dieser Studie ging hervor:

- Das Auftreten fetaler Komplikationen sowohl in der behandelten als auch in der unbehandelten Gruppe war signifikant niedriger als in der übrigen schwangeren Population.

- Entzündliche Darmerkrankungen, außer schwerer, aktiver M. Crohn, scheinen die Schwangerschaft nicht negativ zu beeinflussen.

- Der Gebrauch von Corticosteroiden und Sulfasalazin in der Schwangerschaft, assoziiert mit

Colitis ulcerosa, scheint das Risiko fetaler Morbidität oder Mortalität nicht zu erhöhen. -Patientinnen mit schwerem M. Crohn, die mit Corticosteroiden oder beiden Medikamenten behandelt wurden, entwickeln mehr Komplikationen als Unbehandelte, aber immer noch weniger als die sonstige schwangere Population. Die höhere Komplikationsrate scheint mehr mit der Grunderkrankung als mit dem Gebrauch der Medikamente in Zusammenhang zu stehen.

-Bei der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen in der Schwangerschaft können entweder beide oder eines der Medikamente genauso angewendet werden wie bei Nichtschwangeren. (167) In einer Kasuistik wird über eine 28-jährige Schwangere berichtet, die während der gesamten Schwangerschaft 3 g Sulfasalazin/die erhalten hatte. In der 38. Schwangerschaftswoche entband die Mutter ein cyanotisches Mädchen, das nach 10 Minuten starb. Die äußere Inspektion zeigte eine bilaterale Lippen- und Gaumenspalte und einen schweren Hydrocephalus. Der Autor schließt, daß diese Anomalien nicht auf die Colitis ulcerosa zurückgeführt werden können, da sich die Krankheit in völliger Remission befand. Da sonst keine Medikamente verabreicht wurden, sei es wahrscheinlich, daß die Mißbildungen durch Sulfasalazin verursacht wurden. (46)

Wochenbett:

Nach einer Dosierung von 500 mg Sulfasalazin 4 mal täglich konnten mütterliche Plasmaspiegel von 18,4 mcg/ml bis 22,4 mcg/ml ermittelt werden. Die Muttermilch enthielt weder Sulfa-

salazin noch seine 5-Amino-Salicylat-Komponente. Sulfapyridin erschien in der Muttermilch in einer Konzentration von 3 bis 6 mcg/ml. Das Milch-Plasma-Verhältnis betrug für Sulfapyridin ca. 0,6. Nimmt man die durchschnittliche Milchkonzentration von 5 mcg/ml Sulfapyridin, würde die geschätzte 24-Stunden-Sekretion ca. 4 mg oder 3% der mütterlichen Sulfapyridindosis betragen. Diese Exposition ist für den Säugling ungefährlich. (21,189)

ANTITUBERKULOSTATIKA

Isoniacid erreicht im fetalen Blut und im Fruchtwasser bis zu 60% der mütterlichen Serumkonzentration. Rifampicin gelangt zu 30% der mütterlichen Serumkonzentrationen in das fetale Serum, im Fruchtwasser erlangt es die gleichen Konzentrationen. (111)

An zwei Untersuchungen des US Public Health Service nahmen Frauen mit aktiver Lungentuberkulose teil und wurden mit 450 , 600 oder 750 mg Rifampicin in Kombination mit 300 mg Isoniacid und 15 mg Ethambutol pro kg KG täglich behandelt oder erhielten als Kontrolle Placebos über insgesamt 8 bis 18 Monate.

Unter den Teilnehmerinnen dieser Studie wurden 14 Patientinnen schwanger. Es kam zu keinen Komplikationen während der Schwangerschaft, noch konnten irgendwelche Abnormalitäten in Plazenta , beim Fetus oder Neugeborenen gefunden werden. Die Kinder wurden bis zum 7. Lebensjahr überwacht. Auch hier kam es zu keinen weiteren Auffälligkeiten.

In einem Literaturüberblick konnten 1302 Berichte von Schwangeren gesammelt werden, die Isoniacid erhielten. Über 400 Patientinnen wurden während der ersten 4 Monate der Schwangerschaft therapiert. Die häufigste Dosis war 300 mg/die und das meist verordnete Kombinationspräparat war Ethambutol. Es konnten keine ernsteren Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

203 Frauen wurden in 206 Schwangerschaften mit Streptomycin therapiert. 72 davon in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft. Die häufigsten Kombinationspräparate waren Isoniacid und PAS. In 82% der Fälle kamen normale Kinder termingerecht zur Welt. 35 Feten waren anormal. Mit einer Ausnahme betrafen alle diese Fälle den VIII. Hirnnerven. Die Schäden reichten von Schwerhörigkeit im Hochfrequenzbereich mit geringer sozialer Bedeutung bis zu beidseitiger Taubheit.

Ethambutol wurde 650 Schwangeren während der Gravidität verabreicht. Das am meisten verordnete Kombinationspräparat war INH. 592 Schwangerschaften endeten mit der Geburt normaler Kinder, 20 davon wurden beendet. Darunter waren ein Spontanabort, 26 Frühgeburten, 5 Totgeburten und 14 Feten oder Neugeborene mit Abnormalitäten. Trotz bekannter postnataler Toxizität der Substanz auf das Sehorgan konnte in keinem Fall über eine diesbezügliche Schädigung berichtet werden.

Rifampicin wurde 442 Schwangeren in 446 Schwangerschaften verabreicht. 386 Kinder kamen ohne Schäden zur Welt, 29 Schwangerschaften wurden beendet. Dazu gehörten 7 Spontanaborte, 2 Frühgeburten, 9 Totgeburten und 14 Neugeborene bzw. Feten mit Abnormalitäten. Bemerkenswert ist in Hinsicht auf die bekannte Wirkung von Rifampicin auf die erwachsene Leber, daß über 13 Kinder mit Hypoprothrombinämie oder Blutungs-

tendenz berichtet wurde.

Rifampicin beeinflußt die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva!

Im Tierversuch können hohe Dosen von INH , Streptomycin , EMB und RMP zu fetalen Mißbildungen führen. In der Anwendung am Menschen während der Schwangerschaft zeigen jedoch alle vier Medikamente eine vernünftige Sicherheitsgrenze. 94% aller Schwangerschaften endeten mit der Geburt normaler Kinder. 2,89% zeigten Mißbildungen. Außer in der Streptomycingruppe ist das Risiko einer schädigenden Wirkung bei Schwangeren unter Tuberkulostatikatherapie nicht größer als bei gesunden Schwangeren. Isoniacid scheint das sicherste Medikament für die Anwendung während der Schwangerschaft zu sein. Nur 1% der Kinder aus 1480 Schwangerschaften kamen mit Abnormalitäten zur Welt. Ethambutol ist auch relativ sicher bei der Anwendung in der Schwangerschaft. Der Gebrauch von Streptomycin und Rifampicin ist eher problematisch. Das Risiko kongenitaler Mißbildungen scheint jedoch insgesamt nicht erhöht zu sein.

Bei weniger dramatischem Krankheitsbild sollte deshalb INH in Kombination mit EMB verabreicht werden. Routinemäßige therapeutische Schwangerschaftsunterbrechung bei Frauen, die eines dieser Tuberkulostatika einnehmen, ist nicht indiziert.

Mehrfach wird darauf hingewiesen , daß INH den

Pyridoxinstoffwechsel hemmen kann und es dadurch beim Neugeborenen zu Lethargie und psychomotorischer Retardierung kommen kann. In diesen Fällen sollte Pyridoxin substituiert werden. (216,17,197,124,177,141,82,37,139)

Wochenbett:

Isoniacid erreicht nach therapeutischer Dosierung mütterliche Plasmakonzentrationen von 6 bis 12 mcg/ml. Die Spiegel in der Muttermilch erreichen die gleiche Höhe. Die Plasmakonzentrationen bei Neugeborenen oder Säuglingen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die werden mit 3 bis 6 mcg/ml angegeben. Die Säuglinge sollten auf mögliche toxische Wirkungen wie periphere Neuropathie, Hepatitis, Konvulsionen oder Erbrechen beobachtet werden. (244,189,179,40,225,18)

Rifampicin erscheint nach therapeutischer Dosierung in einer Konzentration von 5 bis 15 mcg/ml im mütterlichen Plasma. Die Muttermilchspiegel liegen bei 2 bis 5 mcg/ml. Die Plasmakonzentrationen bei Neugeborenen oder Säuglingen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die erreichen 0,5 bis 2 mcg/ml. Bisher liegen keine Berichte über schädigende Auswirkungen auf den Säugling vor. (244,37)

Ethambutol tritt nur in Spuren in die Muttermilch über. Wegen geringer Erfahrung in der Anwendung während der Stillzeit sollte die Substanz mit Vorsicht verabreicht werden. (40,179)

Gyrase - Hemmer

Bei den neueren Gyrase - Hemmern handelt es sich um Verwandte der Nalidixinsäure, der sogenannten Chinolone. Als Wirkungsmechanismus liegt die Hemmung der bakteriellen DNS - Gyrase zugrunde. Zu den neueren Derivaten zählen: Ofloxacin, Norfloxacin, Enoxacin, Ciprofloxacin und Flumequin. Das antibakterielle Wirkungsspektrum umfaßt eine Vielzahl grampositiver und gramnegativer Erreger und Problemkeime wie Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen und Pseudomonas.

Insbesondere in der Gynäkologie stellen die Gyrasehemmer durch ihre hervorragende Wirkung bei Harnwegsinfekten eine Bereicherung der therapeutischen Palette dar, da ein Großteil der Erreger gegen herkömmliche Antibiotika bereits Resistenz zeigt. 34% der Isolate sind gegen Ampicillin resistent und sogar 48% gegen Tetracyclin. Resistenzen gegen Norfloxacin wurden jedoch nur bei den Enterokokken gefunden. Acht Schwangere erhielten eine 200 mg - Einzeldosis Ofloxacin vor der Entbindung. Die mütterlichen Serumspiegel erreichten nach 2 Stunden Spitzenwerte von 1,4 mcg/ml. Ebenso konnte festgestellt werden, daß Ofloxacin gut in das Fruchtwasser und Nabelschnurblut gelangt. (69)

Wegen der bei Hunden beobachteten Knorpelveränderungen dürfen Gyrasehemmer zunächst weder in der Schwangerschaft noch in der Stillperiode verabreicht werden. Im Mittelpunkt stehen

Erosionen und Ulcerationen der Gelenkknorpel. Diese unerwünschte Wirkung ist bisher bei allen untersuchten Substanzen beobachtet worden. Im Tierversuch kann es schon bei einmaliger Gabe zu Gelenkknorpelschäden bei jungen Tieren kommen. Als Voraussetzung zur Entstehung der Knorpelschäden ist eine Belastung der jeweiligen Gelenke anzusehen. Da noch nicht geklärt ist, ob es bezüglich des Gelenkknorpels beim Feten oder Neugeborenen zu Schäden kommen kann, sollten diese während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden. (179, 215, 42)

Der Gebrauch von Nalidixinsäure in der Schwangerschaft wurde bisher nur wenig untersucht. Bezüglich der Pharmakokinetik bestehen keine Unterschiede zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren. (135)

Obwohl bisher keine teratogenen Effekte bekannt sind, wird allgemein empfohlen, die Anwendung der Substanz während des I. Trimenons der Schwangerschaft zu vermeiden, da der antibakterielle Wirkungsmechanismus in einer Hemmung des Baseneinbaus, insbesondere von Thymidin in die DNA besteht. Dadurch wird die Replikation der DNA gehemmt, Mißbildungen können theoretisch induziert werden.

Bei Kindern mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel wurden hämolytische Anämien beschrieben. (197, 124, 104, 80)

41 Schwangeren mit manifester Harnwegsinfektion von der banalen Cystitis bis zur schweren

Graviditätspyelonephritis wurde Nalidixinsäure in einer Dosierung von 6 bis 8 Tabletten/die verabreicht. Hier zeigte sich in 95% der Fälle eine ausgezeichnete Verträglichkeit und in 93% der Fälle eine gute bis ausgezeichnete Wirksamkeit. (5)

Die Kinder von 63 Müttern, die während verschiedener Stadien der Schwangerschaft 1g Nalidixinsäure 4 mal tgl. bzw. 5,5 g 4mal tgl. erhielten, wurden während der Neonatalzeit und 1 Jahr danach untersucht. Bei keinem der Kinder konnten Mißbildungen oder die häufig angeführte intrakranielle Drucksteigerung festgestellt werden. (109)

Wie bei den Gyrasehemmern konnten auch für Nalidixinsäure ähnliche Knorpelveränderungen bei Hunden beobachtet werden. Beim Menschen wurden bisher jedoch keine Gelenksymptome nachgewiesen, obwohl Nalidixinsäure früher häufig bei Kindern verwendet wurde. (215)

Wochenbett:

Nach therapeutischer Dosierung von Nalidixinsäure wurden bei der Stillenden Plasmaspiegel von 20 bis 40 mcg/ml festgestellt.

Die Muttermilchspiegel erreichten mit Werten von 5 bis 10 mcg/ml ihr Maximum. Die Plasmakonzentrationen beim Neugeborenen und Säugling nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die erreichten 10 bis 20 mcg/ml. Somit beträgt die tatsächliche Dosis 3 mg/kg KG. Die notwendige Dosis, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, wird mit 10 mcg/ml angegeben. (244, 40, 189, 114, 225 244, 18)

Nach einer oralen Dosis von 2,0 g Nalidixinsäure konnten lediglich 0,003% der Dosis in chemotherapeutisch aktiver Form in der gesamten 24 h - Milch nachgewiesen werden. Die MIC von 3 mcg/ml wurde in der Muttermilch zu keiner Zeit erreicht. Ein Neugeborenes mit 3000 g KG und einer Trinkmenge von 500 ml würde 0,1 mg Nalidixinsäure/kg KG pro 24 h aufnehmen. Die empfohlene Tagesdosis für die Langzeittherapie bei Kindern beträgt 33 mg/kg/die. (231) Nalidixinsäure sollte während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden, da Fälle von hämolytischer Anämie bei Kindern mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase - Mangel beschrieben wurden.

CHLORAMPHENICOL

Die Plasmaspiegel bei Schwangeren nach Verabreichung von 500 mg Thiamphenicol entsprachen in etwa denen Nichtschwangerer (186)

Chloramphenicol und Thiamphenicol passieren die Plazenta und erreichen im Nabelschnurblut Werte von 30 bis 100 % der mütterlichen Serumspiegel. (37,228)

Die Anwendung der Substanz sollte auf schwere Infektionen (schwere Salmonellosen, bestimmte Meningitiden und therapierefraktäre Anaerobierinfekte) beschränkt bleiben, da das Enzymsystem zur Glucuronidierung von Chloramphenicol beim Neugeborenen noch unreif ist und die Entwicklung der Nierenfunktion zur glomerulären Filtration der freien Substanz und tubulären Sekretion des Konjugates noch nicht vollendet ist. Dadurch kann es zu einer Kumulation kommen. Beim Erwachsenen beträgt die Eliminationshalbwertszeit 4 Stunden, beim Neugeborenen dagegen 24 Stunden! Die Dosis beim Neugeborenen sollte 25 mg / kg KG nie überschreiten.

Ein weiterer Grund, die Substanz abzulehnen ist die zwar seltene, aber irreversible und dosisunabhängige Hämatotoxizität bei der Mutter. Das Risiko der aplastischen Anämie beträgt 1 : 18000 - 50000.

Das häufig zitierte Grey - Syndrom wurde bei intrauteriner Exposition nie beobachtet.

Die bekannten Fälle von Schädigungen betreffen vor allem Neugeborenen, die Chloramphenicol nach der Entbindung erhalten hatten. In den frühen 60 er Jahren sind mehrere tausend reife und unreife Neugeborene, v.a. in den USA an iener Chloramphenicolintoxikation gestorben. Die Kinder zeigten Symptome wie Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Durchfall, zunehmende Cyanose, unregelmäßige Atmung und schließlich Herz - Kreislauf - Versagen. (70,209,82,139)

Wochenbett:

Chloramphenicol gelangt in die Muttermilch und erreicht ca. 50% der Mütterlichen Serumspiegel . Bei Plasmakonzentrationen von 20 bis 40 mcg/ml erreichten die Muttermilchspiegel 15 bis 30 mcg/ml.

Die Plasmakonzentrationen bei Neugeborenen und Säuglingen nach einer Trinkmenge von 500 bis 700 ml/die erreichten Werte von 2 bis 5 mcg/ml. (244)

Diese Dosis reicht zwar nicht aus, um ein Grey - Syndrom hervorzurufen, jedoch ist eine Knochenmarksdepression nicht auszuschließen.

An weiteren Nebenwirkungen wurde über Trinkschwäche, Einschlafen während des Stillens, Metearismus, starkes Erbrechen, Störungen der Darmflora und Ikterus berichtet. (228, 225, 242, 40, 208, 37, 243, 128, 179)

ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE BEIM KAISERSCHNITT

Das höchste Risiko für die Entwicklung einer postpartalen Infektion stellt der Kaiserschnitt dar. Systemische Antibiotikagabe zur Vorbeugung von Infektionen stellt eine Möglichkeit der therapeutischen Intervention dar. Zahlreiche Studien, bei denen prophylaktisch Antibiotika angewandt wurden, sind publiziert. In jeder Studie zeigte prophylaktische Antibiotikagabe eine Verminderung der fieberhaften Morbidität und in vielen konnte eine Verringerung der Endometritisinzidenz und/oder der Wundinfektion verzeichnet werden, obwohl der Mechanismus der protektiven Wirkung nicht geklärt ist. (69, 233, 220, 217, 204, 190, 176, 168, 151, 60, 55, 8, 132, 182, 7, 44, 27, 106, 147, 250, 228, 15)

Eine große Anzahl von Risikofaktoren zur Entwicklung der infektiösen Morbidität nach Kaiserschnitt wurde in zahlreichen Studien aufgezeigt. Diese schließen interne Untersuchungsmaßnahmen, mütterliches Alter, Fettleibigkeit, Anämie, Anzahl vaginaler Untersuchungen, vorzeitiger Blasensprung, die Geburt und die Geschicklichkeit des Operators mit ein. Am häufigsten korreliert mit postpartaler infektiöser Morbidität nach Kaiserschnitt sind die Dauer der Entbindung, Anzahl präoperativer vaginaler Untersuchungen und die Zeitspanne zwischen Blasensprung und Entbindung. (93, 132, 117, 62)

Der ideale Zeitpunkt zur Gabe der Erstdosis des Antibiotikums wird sehr kontrovers beurteilt. Einige Autoren schlagen als bestes Konzept vor, das Antibiotikum bereits im Gewebe zu haben,

bevor der Schnitt gemacht ist. Dieses Konzept stellt gewisse Probleme für den Pädiater dar, der glaubt, daß Antibiotika in geringer Konzentration im Nabelschnurblut zu einer Verfälschung evtl. notwendiger Kulturen des Neugeborenen führen können und eine Infektion maskieren könnten. Es scheint, daß eine präoperative oder intraoperative Antibiotikaaanwendung ähnlich wirksam in der Prävention von Infektionen ist. (84, 116, 49, 15)

Bei der Entwicklung eines Anwendungsschemas der Antibiotikaphylaxe muß jede gynäkologische und geburtshilfliche Abteilung seine eigene Rate fieberhafter Erkrankungen und schwerer Infektionen in Betracht ziehen. Wenn eine höhere Fiebermorbidityrate als 15% besteht, sollte eine Antibiotikaphylaxe angewandt werden. (80)

Nach Ledger gelten als Grundsätze der Antibiotikaphylaxe in Geburtshilfe und Gynäkologie folgende Punkte:

-Der geplante Eingriff sollte mit signifikanten infektiösen Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden können. Systemische Antibiotikagabe sollte nur angewandt werden, um Komplikationen von der operativen Seite zu verhüten. Sie stellt kein therapeutisches Universalmittel dar, um alle Probleme der postoperativen Morbidity zu vermeiden.

-Die Operation stellt eine signifikante Gefahr für endogene bakterielle Kontamination dar. Alle Operationen, bei denen die Antibiotikaphylaxe erfolgreich bei der Verringerung postoperativer Infektionen ist, zeigen lokale bakterielle Kontamination. Das Fruchtwasser weist

eine Kontamination mit Bakterien auf, ob es nun zum Blasensprung gekommen ist oder nicht. (79)
-Das Antibiotikum sollte im Laborversuch Wirksamkeit gegen einige der kontaminierenden Mikroorganismen zeigen. Es ist nicht nötig, alle Verursacher einer multibakteriellen, pelvinen Infektion antibiotisch zu erfassen, um eine Heilung zu erzielen. Die Gründe dafür sind nicht bekannt, könnten jedoch auf einer Interaktion vieler eine Infektion verursachender Keime beruhen.

-Das Antibiotikum sollte auch in der klinischen Erprobung Wirksamkeit zeigen.

-Das Antibiotikum sollte in der Wunde irgendwann während der Operationsdauer therapeutische Spiegel erreichen. Wenn das Antibiotikum nicht innerhalb der Zeitspanne von 3 Stunden einer potentiellen Keimbesiedlung der Wunde therapeutische Spiegel erreicht hat, kann keine schützende Wirkung eintreten. Bei der präoperativen Gabe eines Antibiotikums vor Kaiserschnitt tritt die Substanz schnell zum Feten über. Trotzdem erreichen dessen Spitzenserumwerte nicht die der Mutter. Dies führt zu einem therapeutischem Dilemma. Wenn die Substanz vor der Operation gegeben wird, erscheinen im Feten therapeutische Spiegel. Dies kann die Blutkultur eines septischen Neugeborenen verschleiern und die Neugeborenenüberwachung diesbezüglich unmöglich machen. Man hat auch versucht, das Antibiotikum nach Untergehen der Nabelschnur zu verabreichen. Alternativ dazu existieren Studien über eine intra-

peritoneale Lavage mit einer Antibiotikallösung bei Kaiserschnitt.(44,147) Sie führen zu einer erfolgreichen Reduktion der Morbidität.

-Antibiotika mit wichtigem antibakteriellem Spektrum in der Geburtshilfe sollten für die Behandlung reserviert bleiben und nicht in der Prophylaxe Anwendung finden.Wenn first-line-Antibiotika zu großzügig angewandt werden, besteht die Gefahr,daß resistente Keime herangezüchtet werden, die einer späteren Therapie nur mehr schwer zugänglich sein werden.

-Die Vorteile der Antibiotikaprophylaxe sollten die Risiken übertreffen.

DISKUSSION

Die Beurteilung des fetalen Risikos einer bestimmten Pharmakotherapie stößt in der Humanmedizin ganz allgemein auf größte Schwierigkeiten, da kontrollierte, prospektive klinische Untersuchungen aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind. Aussagen über das Risiko einer Exposition des menschlichen Feten gegenüber einer Substanz basieren deshalb auf Einzelbeobachtungen, epidemiologischen, oftmals retrospektiven Studien und Tierversuchen. Letztere haben wohl eine wertvolle Bereicherung unseres Wissens über die Teratologie gebracht, die Ergebnisse dürfen jedoch nur mit äußerster Vorsicht auf die Humanmedizin übertragen werden. Einzelbeobachtungen sind durch das Kausalitätsbedürfnis des Beobachters belastet. Da zudem praktisch ausschließlich negative Auswirkungen mitgeteilt werden, führt dies zu einer wirklichkeitsfremden Interpretation medikamentenbedingter Anomalien.

Auch epidemiologische Studien vermögen bestenfalls eine statistische Koinzidenz aufzudecken, nicht aber eine kausale Beziehung zwischen Verwendung einer bestimmten Substanz und fetaler Schädigung zu beweisen.

Die Inzidenz größerer Mißbildungen beträgt in der Gesamtzahl aller Geburten 2 bis 3% und die Inzidenz kleinerer Mißbildungen erreicht je nach Definition bis zu 9%. Medikamente spielen dabei nur

eine untergeordnete Rolle.

25% beruhen auf genetischen oder chromosomalen Anomalien und 10% haben eine ungeklärte Ursache, wozu auch Medikamente zählen. Die verbleibenden 65% weisen keine bestimmte Ursache auf. Man vermutet, daß sie eine multifaktorielle Genese haben, bei der exogene Faktoren, einschließlich Medikamente, eine Rolle spielen. So kann auch eine teratogene Substanz nur in einem geringen Anteil der exponierten Frauen Mißbildungen hervorrufen und sogar Thalidomid mit seiner hohen teratogenen Potenz verursachte bei weniger als 25% der Betroffenen Schäden.

Epidemiologische Studien beruhen auf zwei Prinzipien.

In Fall-Kontroll-Studien werden Schwangerschaften, die mit der Geburt eines anormalen Kindes enden mit einer Kontrollgruppe verglichen und bezüglich der Unterschiede in der Medikamentenexposition beider Gruppen verglichen. In Kohortenstudien wird eine Gruppe, die einem bestimmten Medikament ausgesetzt war, mit einer nichtexponierten Gruppe verglichen und nach Unterschieden in der Geburt eines gesunden oder kranken Kindes gesucht. Bei beiden Tests gibt es eine Vielzahl verschiedener methodischer Probleme.

Fall-Kontroll-Studien sind immer retrospektiv und leiden unter der Unvollständigkeit und mangelnden Reliabilität aller Daten.

Kohortenstudien können retro- oder prospektiv sein, aber sie haben den Nachteil, daß eine große Anzahl an Schwangerschaften gesammelt werden muß, um für eine statistische Auswertung genügend miß-

gebildete Neugeborene ausfindig zu machen. In dem man einen Zusammenhang zwischen Medikamentenkonsum und Mißbildungen aufzeigt, ist die Kausalität noch lange nicht bewiesen. In jeder großen Studie können statistisch signifikante Zusammenhänge auch durch den Zufall bedingt sein. Davon abgesehen gibt es noch viele andere Gründe, die es nicht leicht machen, ein Medikament für eine kongenitale Mißbildung verantwortlich zu machen. Das Medikament kann zum Beispiel nur für eine Krankheit verabreicht werden, die selbst Mißbildungen hervorrufen kann. Oder die fetale Abnormalität selbst kann zu Symptomen führen, die eine medikamentöse Therapie notwendig machen. Diese Tatsachen erklären, warum es kaum möglich ist, eine allgemeingültige Liste derjenigen Medikamente aufzustellen, welche während der Schwangerschaft unbedenklich eingenommen werden können. Die übliche Packungsaufschrift: "die Unschädlichkeit des vorliegenden Präparates ist in der Schwangerschaft verabreicht nicht erwiesen", schützt nur den Produzenten vor dem Richter. Dem Arzt hilft diese Produktinformation in seiner Entscheidung nicht weiter. Im Gegenteil, derartige Formulierungen bergen die Gefahr eines klinisch nicht vertretbaren therapeutischen Nihilismus in sich, welcher für den Feten gefährlicher sein kann als die gezielte Therapie. Während der Schwangerschaft muß der potentielle therapeutische Nutzen einer Pharmakotherapie besonders sorgfältig gegenüber einer möglichen Schädigung des Feten abgewogen werden. (209, 16)

Eine korrekte antimikrobielle Behandlung setzt immer eine möglichst umfassende Kenntnis der beteiligten Erreger und ihrer Sensibilität sowie der Wirkungsweise, der Pharmakologie, der Toxizität und der Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente voraus. In der Schwangerschaft wird dieses Problem noch komplizierter, da man davon ausgehen kann, daß kein Medikament vollkommen unschädlich ist, und alle dem mütterlichen Körper zugeführten Fremdstoffe in den fetalen Kreislauf übergehen. Hiervon sind nur Substanzen mit hohem Molekulargewicht, komplexen Strukturen, stark ionisierte Substanzen oder Stoffe, die in der Plazenta abgebaut werden können, ausgenommen. Das "richtige" Medikament ist dasjenige, das nach Möglichkeit bewährt ist, also sich schon längere Zeit im Handel befindet und aus einer einzigen Substanz besteht. Kombinationspräparate aus mehreren Substanzen, eventuell mit mehreren Lösungsvermittlern, Trägersubstanzen, Stabilisatoren und Korrigentien sind zu vermeiden, weil theoretisch jede von ihnen unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann. (26)

Als Voraussetzung für eine Therapie sollten folgende Punkte berücksichtigt werden.

- Kein Medikament sollte als 100% sicher für den sich entwickelnden Feten betrachtet werden, einschließlich lokaler Therapeutika.
- Eine echte Indikation sollte vorausgesetzt werden.
- Die Vorteile einer Therapie sollten gegen die möglichen Gefahren für Mutter oder Fetus sorg-

fältig abgewogen werden.

-Die Auswirkung eines Medikaments auf den Feten muß nicht notwendigerweise die gleiche pharmakologische Wirkung haben wie auf die Mutter.

-Bestimmte Medikamente können ihre Auswirkung auf den Feten erst verzögert zeigen. Die Symptome und Zeichen dafür können erst im späteren Leben an den Tag treten.

-Die Medikamentenmetabolisierung in der Schwangerschaft ist viel langsamer als bei Nichtschwangeren. Deshalb sollte auf Dosierungs und Anwendungsart geachtet werden.

-Kein für eine Schädigung bekanntes Pharmakon sollte einer Mutter im gebärfähigen Alter verabreicht werden, ohne daß eine zuverlässige Kontrazeption gewährleistet ist.

-Bestimmte Medikamenteneffekte halten beim Feten wesentlich länger an als bei der Mutter.

-Die Mütter sollten vor einer Selbstmedikation während der Schwangerschaft ausdrücklich gewarnt werden.

Im Hinblick auf die fetale Auswirkung können Antibiotika in drei Kategorien eingeteilt werden:

Substanzen, bei denen keine Kontraindikation bekannt ist.

Substanzen mit einem relativen Risiko, das nicht ausschließlich den Feten betrifft und das gegen den therapeutischen Nutzen sorgfältig abgewägt werden muß.

Substanzen, bei denen in bestimmten Phasen der Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation besteht.

In der ersten Gruppe findet man fast ausschließlich Antibiotika der Penicillin-Cephalosporin-Familie. Dies ist nicht weiter überraschend, da ihr Wirkungsmechanismus auf einer Hemmung der Zellwandsynthese beruht. Die Unversehrtheit der Zellwand des Bakteriums ist wichtig für seine Lebensfähigkeit.

Die meisten anderen Antibiotika hemmen die Proteinbiosynthese des Bakteriums und bergen deshalb die Gefahr in sich, menschliche fetale Zellen zu schädigen. Nur Erythromycin -Base, ein Makrolid-Antibiotikum, ist in der Gruppe dieser Substanzen ohne eine bekannte Kontraindikation vertreten.

In der zweiten Gruppe finden sich die Aminoglycoside, die das gleiche Risiko einer potentiellen Oto - und Nephrotoxizität beim Feten bieten wie beim Erwachsenen. Darüberhinaus bestehen jedoch nur wenig Indikationen für Aminoglykoside in der Schwangerschaft. In Situationen wie bei therapieresistentem Harnwegsinfekt können Aminoglykoside oft unvermeidlich sein und sollten deshalb auch verabreicht werden. Die Behandlungsdauer sollte dabei auf eine so kurz wie mögliche Zeitspanne begrenzt bleiben und die Wahl des speziellen Antibiotikums auf die geringst toxische Substanz mit der höchst möglichen Effizienz in der entsprechenden klinischen Situation fallen.

Metronidazol ist eine Substanz, auf deren Gebrauch die meisten Geburtshelfer, insbesondere im I. Trimenon wegen bekannter Mutagenität im Tierversuch verzichten. Die Entscheidung wird dadurch beeinflusst,

daß Metronidazol ohnehin nur zur Behandlung einer nicht lebensbedrohlichen Infektion verwendet wird. Metronidazol in parenteraler Form ist ein wirksames Antibiotikum bei der Behandlung schwerer Anaerobierinfektionen. Die Indikationsstellung ergibt sich nicht häufig und wenn, dann setzt sie wirklich eine schwerkranke Patientin voraus. Die Nitrofuratoine gehören zu den Substanzen, die bei Patientinnen eine hämolytische Anämie hervorrufen können, wenn zugleich ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel besteht und ein theoretisches Risiko für Mutter und Fet in sich bergen. Vom praktischen Standpunkt aus macht dies eine genaue Untersuchung der Mutter vor Therapiebeginn notwendig. Die Entscheidung zum Einsatz dieses Präparates sollte sorgfältig überdacht werden. Clindamycin ist nur selten während der Schwangerschaft indiziert. Eine fetale Toxizität ist bisher nicht bekannt.

In der Gruppe kontraindizierter Antibiotika ist Tetracyclin als klassisches Teratogen bekannt. Das Risiko der Tetracyclintherapie stellt ein ernsthaftes Problem bei der Behandlung penicillinallergischer Frauen mit Syphilis dar. Erythromycin wird als Alternativmedikament vorgeschlagen. Seine Wirksamkeit ist jedoch noch nicht eindeutig erwiesen.

Sulfonamide bergen ein gewisses Risiko in sich, wenn sie während der späten Schwangerschaft verabreicht werden. Im I. und II. Trimenon sind sie nicht absolut kontraindiziert. Die Kombination Sulfamethoxazol / Trimethoprim sollte möglichst

während der Schwangerschaft vermieden werden, da Trimethoprim als Folsäureantagonist wirkt. Chloramphenicol ist ein weiteres Beispiel für ein Medikament, dessen Gebrauch für schwerwiegende Infektionen reserviert bleiben sollte. Das Problem besteht darin, daß sich beim Neugeborenen wegen mangelnder Konjugation der Substanz und verzögerter Ausscheidung durch glomeruläre Filtration der freien Substanz und tubulärer Exkretion des Konjugates, eine Kumulation hoher Spiegel freien Chloramphenicols ergeben kann. Deshalb sollte darauf geachtet werden, daß der Medikamentenspiegel beim Neugeborenen nie eine Dosis von 25 mg/ kg KG übersteigt. (209)

Nach Steinhoff/Traeger sollten als Grundsätze für den behandelnden Arzt einer Schwangeren folgende drei Punkte berücksichtigt werden:

- Nihil nocere (nicht schaden) hinsichtlich Mutter und Kind !
- Vermeiden jeder unnötigen, jeder unbekannten und jeder nicht bewährten Therapie !
- Die Pharmakologie der Mutter kann die Toxikologie der Frucht sein!

Tab. 1 : Frauen, die eine Medikation während der 9 Monate
vor Entbindung erhielten (Tennessee-Studie) (38)

Antibiotika	39,3 %
Penicilline	25,0 %
Sulfonamide	8,9 %
Tetracycline	6,2 %
Erythromycin	5,0 %
Harnwegsdesinfiz.	3,7 %
Trichomonizide	3,4 %
Cephalosporine	2,7 %
Chloramphenicol	0,1 %

Tab. 2 : Medikamentenkonsum prä- , peri - und postpartal
in einer prospektiven Studie bei 168 Schwangeren
(58)

Antibiotika:	
pränatal	36,9 %
perinatal	2,5 %
postpartal	7,7 %

Tab. 3 : Frequenz bakterieller Infektionen in der Schwangerschaft

Asymptomatische Bakteriurie	2 bis 8% aller SS
Akute Cystitis	1% "
Akute Pyelonephritis	1 bis 3% "
Akute Chorioamnionitis	0,5 bis 1% "
Vorzeitiger Blasensprung	3 bis 25% "
Fieberhafte Erkrankungen nach Kaiserschnitt	27 bis 85%
Intrauterine Infektionen nach Kaiserschnitt	38,5%
Intrauterine Infektionen nach vaginaler Entbindung	2 bis 3%

Tab. 4 :Serum und Fruchtwasserspiegel der Penicilline (in mcg/ml) nach therapeutischer Dosierung

	Mütterl.Spiegel	Nabelschnurwerte	Fruchtwasserspiegel	fetale Spiegel	Muttermilch
Penicillin G				25 - 50% der mütterl.SW	5 - 35
Carbenicillin	gleich hohe Werte im mütterl.Serum u. Nabelschnur		1,4 - 2,2		
Azlocillin	64		5		
Ticarcillin		12,6 - 19,2	1 - 3,3		Spuren
Piperacillin			0,3 - 1,2		
Methicillin	13		5,1	10,5	
Oxacillin	79	unter 0,3	unter 0,3		Spuren
Dicloxacillin	45		1,8	3,2	
Ampicillin	0,3 - 60	2,37 - 23	3,4 - 5,67	Spuren	5 - 10
Amoxycillin	15,6 (Wöchnerin)	2,25 - 4,00	1,65 - 2,9		0,68 - 1,3

Tab.5: Serum- und Fruchtwasserspiegel der Cephalosporine (in mcg/ml.) nach therapeutischer Dosierung

	Mütterl. Spiegel	Nabelschnurwerte	Fruchtwasserspiegel	fetale Spiegel	Muttermilch
Cephalothin	17,5 - 30,46	2,8 - 12,5	0,4 - 21		0,36 - 0,62
Cephaloridin	40	20	10 - 35		0 - 2,5
Cephapirin	17	10	13		0,3 - 0,65
Cefazolin		35-68% der mütterl.SW	1,1 - 76,8		1,51
Cephacetril	8 - 90,8	14 - 19	8 - 22		
Cefoxitin	10,5 - 31,7	5 - 9	6,75 - 7,6	35,7	Säuren
Cefuroxim	14 - 24	11	0,75 - 18	3,4-3,6	
Cefamandol					
Cefradin	15,7	29	1 - 3,1	3,9	0,19-0,46
Cefadroxil	12,8	4,6	4,3 - 4,4	6,7	0,46 - 4,4
Cefalexin	34	11,32	13,2		0,24 - 5
Cefatrizin	7,9		unter 1	1,7	
Cefaclor					
Cefotaxim	9,4 - 15,5 (Wöchnerin)				0,16 - 0,21
Ceftriaxon	221,9		2,2 - 8,2		0,22 - 0,52
Cefmenoxim	16	4,8	4,7		3 - 4% der mütterl.SW
Ceftazidim	25		5		2,8 - 8,2
Moxalactam	bis 98	38,4	21,5	3,5	unter 1,1

Tab. 6 : Serum- und Fruchtwasserspiegel der Makrolide, Aminoglycoside und von Metronidazol
(in mcg/ml) nach therapeutischer Dosierung

	Mütterl. Spiegel	Nabelschnurwerte	Fruchtwasserspiegel	Fetale Spiegel	Muttermilch
Erythromycin	2,55 - 4,94		0,01 - 0,36	0,02 - 0,06	0,9 - 3,2
Clindamycin	5,16 - 6,3		0,02 - 1,07	0,32 - 0,7	0,7-3,8
Lincomycin	0,4 - 3,2 (Wöchnerin)				0,5 - 2,4
Rosaramicin					27,8-44,7
Metronidazol	13,6		16	66% der mütterl. SW	5,7-14,4
Amikazin	22,5		3	unter 4	Spuren
Gentamycin	3,65 - 5	1,25 - 4,9		unter 1	1 - 3
Kanamycin	54 (Wöchnerin)	6	0,9 - 5,5		0,5 - 5
Tobramycin	4			0,58	bis 0,6
Dibekacin			0,2 - 1		
Streptomycin			50% der mütterl. SW		10-30

Tab.7: Serum - und Fruchtwasserspiegel der Sulfonamide, Tuberkulostatika, Chinolone und von Tetracyclin und Chloramphenicol (in mcg/ml) nach therapeutischer Dosierung

	Mütterl. Spiegel	Nabelschnurwerte	Fruchtwasserspiegel	Fetale Spiegel	Muttermilch
Tetracycline	2-4 (Wöchnerin)	50 - 75% der mütterl. SW		70 - 90% der mütterl. SW	0,4 - 3
Sulfonamide					
Sulfasalazin	18 - 22,4 (Wöchnerin)	50% der mütterl. SW	gering		60 - 120
Isoniazid	6- 12 (Wöchnerin)		60% der mütterl. SW	60% der mütterl. SW	3-6 Sulfapyridin
Rifampicin	5- 15 (Wöchnerin)		gleich hoch wie m. SW	30% der mütterl. SW	6-12
Ethambutol					2-5
Ofloxacin	1,4	gelangt gut in Fruchtwasser und Nabelschnurblut			Spuren
Nalidixinsäure	20 - 40 (Wöchnerin)				5-10
Chloramphenicol	20 - 40 (Wöchnerin)	30 - 100 % der mütterl. SW			15 - 30

Tab. 8: Nebenwirkungen bei Mutter und Frucht

<u>Penicilline</u>	allergische Reaktion, Encephalopathien bei hohen Dosen Benzylpenicillin
<u>Cephalosporine</u>	allergische Reaktion, Kreuzresistenz, Nierenschädigung bei Cephalothin
<u>Erythromycin</u>	Allergie, Kreuzresistenz, Estolat-Form = hepatotoxisch Senkung der Urinöstriolspiegel, in hohen Dosen = oto- toxisch
<u>Clindamycin</u>	antibiotikaassoziierte (pseudomembranöse) Colitis
<u>Lincomycin</u>	
<u>Metronidazol</u>	mutagen, kanzerogen im Tierversuch bei Alkoholabusus fetales Alkoholsyndrom
<u>Aminoglykoside</u>	oto- und nephrotoxisch
<u>Tetracycline</u>	Verfärbung der Zähne, Zahnschmelzhypoplasie, Sistieren des Knochenwachstums, mikrovesikuläre hepatische Steatose bei der Mutter, fettige Degeneration der Nierentubuli und nephrogener Diabetes insipidus bei der Mutter, Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
<u>Sulfonamide</u>	Kumulation bei Nierenschäden, Kernikterus, Hyper- bilirubinämie, Hämolyse und Methämoglobinämie bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase - Mangel
<u>Ethambutol</u>	neurotoxisch (N. opticus)
<u>Rifampicin</u>	Hypoprothrombinämie, Blutungstendenz, Beeinflussung oraler Kontrazeptiva
<u>Streptomycin</u>	ototoxisch
<u>Isoniacid</u>	Einfluß auf den Pyridoxinstoffwechsel / Lethargie psychomotorische Retardierung
<u>Gyrase - Hemmer</u>	Knorpelveränderungen an belasteten Gelenken im Tierversuch
<u>Nalidixinsäure</u>	hämolytische Anämie bei G - 6 - Ph - DH - Mangel Mißbildungen im Tierversuch, Knorpelveränderungen
<u>Chloramphenicol</u>	Grey - Syndrom, aplast. Anämie, Agranulozytose
<u>Trimethoprim</u>	Hemmung der Folsäuresynthese

ZUSAMMENFASSUNG

	I.-III.Monat	IV.-IX.Monat	sub partu	Laktation
Penicilline	+	+	+	+
Cephalosporine	+	+	+	+
Aminoglycoside	x	x	x	+
Streptomycin	x	x	x	x
Tetracycline	x	x	x	x
Sulfonamide	*	*	x	x
Erythromycin	+	+	+	+
Clindamycin	+	+	+	+
Lincomycin	+	+	+	+
Chloramphenicol	x	x	x	x
Nitrofurantoin	*	*	*	*
Gyrasehemmer	x	x	x	x
Isoniacid	+	+	+	+
Ethambutol	*	+	+	*
INH	+	+	+	*
PAS	x	+	+	+
Metronidazol	*	+	+	+
Trimethoprim	x	x	x	x

+ = bisher keine Schäden bekannt

* = mit Vorsicht , nur bei strenger Indikation

x = kontraindiziert , außer bei vitaler Indikation

Literatur

1. Amon I., Amon K.
Zum Übertritt von Arzneimitteln in das Fruchtwasser
Zbl Gynäkol. 98, 961-969, 1976
2. Amon K., Amon I.
Metronidazol bei der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe
Zbl Gynäkol 105, 617-628, 1983
3. Amon, Amon, Franke G., Mohr
Pharmakokinetics of Metronidazole in Pregnant Women
Chemotherapy 27:73-79, 1981
4. Anderton K.J., Abbas A.M. e.a.
High dose, short course amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy
Br J of Clin Pract 37, 6, 112-4, 1983
5. Anglade J.P.
Klinische Studien mit Nalidixinsäure bei Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft
Sciences méd 4, 77-83, 1973
6. Appel G.B., Neu H.C.
The Nephrotoxicity of Antimicrobial Agents
New Engl J of Med, Vol 296, 14, 784-787, 1977
7. Apuzzio J.J. e.a.
The effect of prophylactic antibiotics on risk factors for endomyometritis in adolescent patients undergoing cesarean section
J Adolesc Health Care, 5 (3), 163-6, 1984
8. Apuzzio J.J. e. a.
Prophylactic antibiotics for cesarean section: comparison of high -and low risk patients for endomyometritis
Obstet Gynecol, 59 (6) 693-8, 1982
9. Assael B.M., Como M.L. e.a.
Ampicillin Kinetics in Pregnancy
Br J of Clin Pharmacol, 8, 3, 286-8, 1979

10. Ayangade O.

The Significance of Cholera Outbreak in the Prognosis of Pregnancy

Int J Gynaecol Obstet, 19 : 403-407, 1981

11. Azad Khan A K , Truelove S.C.

Placental and mammary transfer of sulphasalazine

Br Med J , 2:1553, 1979

12. Bacon, Shenfield

Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives

Br Med J, 293, 1980

13. Balogh A., Peiker G. Noeschel H., Traeger A.

Harnenzymausscheidung während einer Therapie mit Cephalothin in der Schwangerschaft

Zbl Gyn 107, 90-97, 1985

14. Baskin C., Law S., Wenger W.

Sulfadiazine Rheumatic Fever Prophylaxis during Pregnancy: Does it Increase the Risk of Kern-icterus in the Newborn?

Cardiology 65:222-225, 1980

15. Beauchamp P J e.a.

Single-dose ampicillin for cesarean section prophylaxis

Obstet Gynecol 61 (4), 463-6, 1983

16. Beeley

Adverse Effects of Drugs in the first Trimester of Pregnancy

Clinics in Obstet and Gynecol 8, 261-274, 1981

17. Beeley

Adverse Effects of Drugs in Later Pregnancy

Clinics in Obstet and Gynecol, 8, 275-290, 1981

18. Beeley L

Drugs and breast feeding

Clinics in Obstet and Gynecol, 8, 291, 1981

19. Bergogne-Bérézin e.a.

Placental transfer of Cefmenoxime in late Pregnancy

Chemotherapy 31 : 1-5, 1985

20. Bergogne-Bérézin B e.a.

Etude pharmacocinétique chez l'homme de la cefoxitin
diffusion intrabronchique et transplacentaire
Thérapie, 34, 345-54, 1979

21. Berlin C M, Yaffe S J,

Disposition of sulfosalazine and metabolites in
human breast milk
Intern J of Perinat. Pediatr, 1, 31, 1980

22. Berlin C M

Pharmacologic Considerations of Drug use in the
Lactating Mother
Obstet & Gynecol, Vol 58, Nr. 5 (Suppl), 17 S-23S, 1981

23. Bernard, Abate, Thielen e.a.

Meternal-Fetal Pharmacological Aktivity of Amikacin
J of Infec Diseases, Vol 135, Nr. 6, 1977

24. Bernard B e.a.

Meternal Fetal Pharmacology of Cefatrizine in The First
20 Weeks of Pregnancy
Therapy, Vol 12, Nr 2, 231-36, 1977

25. Bernard B. e.a.

Tobramycin: Meternal-Fetal Pharmacology
Antimicrob. Agents and Chemotherapy, Vol 11, Nr. 4, 688-694, 1977

26. Biggs, Allan

Schwangerschaft und medikamentöse Behandlung: Was tun
und was besser lassen?
Chemotherapie - Telegramm 3/82, 26-27, 1982

27. Birkenfeld A, Anteby S.O.

The effect of ampicillin and colistin on post-Cesarean
section endometritis with identification of possible
risk factors
Aust-NZ-J-Obstet-Gynaecol, 23 (4), 204-7, 1983

28. Bittner U., Jäckle R., Scholz C.

Unter Umständen. Über den Umgang mit Medikamenten in der
Schwangerschaft.
Kiepenhauer & Witsch, 1984

29. Blanco J.D., Gibbs R.S., Castaneda Y.S.

Bacteremia in Obstetrics: Clinical Course
Obstet & Gynecol, Vol. 58, Nr 5, 621-625, 1981

30. Blanco J D, Jørgensen J H e.a.
Ceftacidime Levels in Human Breast Milk
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 23, Nr 3, 479-80, 1983
31. Boehm F e.a.
The effect of ampicillin administration on urinary estriol and serum estradiol in the normal pregnant patient
Am J Obstet Gynecol, Vol 119, Nr. 1, 98-103, 1979
32. Bodendorfer Th., e.a.
Obtaining drug exposure histories during pregnancy
Am J Obstet Gynecol, Vol 135, Nr 4, 490-4, 1979
34. Bobitt J R, Brown G L, Tull A.A.
Group B Streptococcal Neonatal Infections: Clinical Review of Plans for Prevention and Preliminary Report of Quantitative Antepartum Cultures
Obstet & Gynecol, Vol 55, Nr 5 (Suppl), 171, 171 S-176 S, 1980
35. Bousfield P. Browning A.K. e.A.
Cefuroxime: Potential Use In Pregnant Women At Term
Br J of Obstet and Gynecol, Vol 88, 146-149, 1981
36. Bowie W R
Epidemiology and therapy of Chlamydia trachomatis infections
Drugs 27, X, 495-68, 1984
37. Briggs G., Bodendorfer W, Freeman R, Yaffe S,
Drugs in Pregnancy and Lactation
Williams & Wilkins, Baltimore 1983
38. Brocklebank J C, Wayne A R, Federspiel C F Schaffner W
Drug prescribing during pregnancy
Am J Obstet Gynecol, 132, 3, 1978
39. Campbell - Brown M,
Bacteriuria in pregnancy treated with a single dose of cephalexin
Br J of Obstet and Gynecol, Vol 90, 1054-1059, 1983
40. Chaplin, Sander, Smith
Drug excretion in human breast milk
Adv. Drug React Ac. Pois. Rev, 1, 255-287, 1982
41. Chow A W, Jewsson P.J.
Antibiotika Therapie in der Schwangerschaft
Rev Inf Dis 1985, 7: 287 in Infektionen und Klinik-hygiene 4/85
42. Christ W Schmidt V
Gyrase-Hemmer, mit denen sich das Bundesgesundheitsamt im Rahmen von Registrier- und Zulassungsverfahren

beschäftigt hat

Fac, Bd 3-5, 795-804, 1984

43. Colley D P , Kay J, Gibson, G T

A study of the use in pregnancy of Cotrimoxazole and Sulphamethizole

Aust J of Pharmacy, 63/750, 570-575, 1982

44. Conover W B

Comparison of irrigation and intravenous antibiotic Prophylaxis at cesarean section

Obstet Gynecol, 63,(6), 787-91, 1984

45. Couvreur J, Desmonts C

Behandlung der erworbenen Toxoplasmose während der Schwangerschaft mit spiramycin

Zbl Gynäkol 105, 1104-1107, 1983

46. Craxi A, Pagliarello F

Possible Embryotoxicity of Sulfasalazine

Arch intern Med, 140:1674, 1980

47. Creatsas G, Pavlatos M e.a.

A study of the kinetics of cephalixin and cephaloxin in pregnancy

Curr med res and opinion, 7, 43-46, 1980

48. Creatsas c, Pavlatos M e.a.

Ampicillin and gentamicin in the treatment of fetal intrauterine infections

J Perinat Med 8, 13-18, 1980

49. Cunningham F G e.a.

Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping?

Obstet Gynecol, 62 (2), 151-4, 1983

50. Cunningham F G , Gilstrap L C , Kappus S.S.

Treatment of obstetric and gynecologic infections with cefamandole

Am J Obstet Gynecol, Vol 133, Nr 6, 610-12, 1979

51. Daschner F.

Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft
MMW 122, Nr 18, 58, 1980

52. Daubenfeld O., Modde H., Hirsch H.A.

Transfer of Gentamicin to the Foetus and the Amniotic Fluid during a Steady State in the Mother
Arch Gynäk 217, 233-240, 1974

53. Dekel A., Elian I., Gibor Y., Goldman J A

Transplacental passage of Cefazolin in the first trimester of pregnancy

Europ J Obstet, Gynecol reprod Biol, 10/5, 303-307, 1980

54. Depp R e.a.

Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into fetus and amniotic fluid

Am J Obstet Gynecol, Vol 107, Nr. 7, 1054-1057, 1970

55. Dillon W P e.a.

Evaluation of cefoxitin prophylaxis for cesarean section
Int J Gynaecol Obstet, 19 (2), 133-9, 1981

56. Dobias L

Human blood mutagenicity for Salmonella thyphimurium tester strains after oral application of entizol
Mutat Res 77 : 357 , 1980

57. Dobias L

Mutagenicity testing of the antiparasitic drug entizol (Polfa) in the detection system of Salmonella thyphimurium mutants

Mutat res 77:117, 1980

58. Doering P L, Stewart R B.

The extent and Character of Drug Consumption During Pregnancy

JAMA Vol 239, 9, 1978

59. Donald P R

Streptomycin ototoxicity in the unborn child

South Afr Med J , 60, 316-8, 1981

60. Duff P e.a.

Antibiotic prophylaxis in low - risk cesarean section
J Reprod Med, 27 (3), 133-8, 1982

61. Elliot G T , Quinn S e.a.

Sulfisoxazole in human milk

J of Pediatrics, Vol 99, Nr 1, 171-2, 1981

62. Engel K e.a.

Nutzen und Gefahren der Infektionsprophylaxe bei der Sectio caesarea - klinische und bakteriologische Ergebnisse einer hochdosierten Kurzzeitprophylaxe nach dem Abnabeln mit Mezlozillin und Oxazillin

Geburtshilfe - Frauenheilkunde, 44 (3), 162-70, 1984

63. Erickson S H , Oppenheim G L , Smith G H

Metronidazole in Breast Milk

Obstet & Gynecol, Vol 57, Nr. 1, 48-50, 1981

64. Falk M

Möglichkeiten und Grenzen der Arzneimittelanwendung während der Schwangerschaft und Stillperiode

Pharm Prax 38, H. 1, 1983

65. Faro S, Pastorek J G e.a.

Short - Course Parenteral Antibiotic Therapy for Pyelonephritis in Pregnancy

Southern Medical J , Vol 77, Nr 4, 455-7, 1984

66. Federspil, Sack, Schentag

Einfluß von Schwangerschaft und Aufteilung der Tagesdosis auf die Ototoxizität und Nephrotoxizität von Tobramycin

Infection 9, Nr. 4, 197-200, 1981

67. Frese

Schadet dem Kind , was der Mutter dient ?

selecta 21, 2291-2301, 1982

68. Gallagher J C , Ismail M A Laddjem S

Reduced Urinary Estriol Levels With Erythromacin Therapy

Obstet & Gynecol, Vol 56, Nr 3, 381-2, 1980

69. Gall S A

The efficacy of prophylactic antibiotics in cesarean Section

Am J Obstet Gynecol, 134 (5), 506-11, 1979

70. Gallegos - Torres, Fry, Vercruysse

Cefadroxil tissue level concentrations obstetric and gynecological

71. Ganguin, Rempt

Streptomycinbehandlung in der Schwangerschaft und ihre
Auswirkung auf das Gehör des Kindes

Z Laryng Rhinol 49, 496-503, 1970

72. Garcia V.

Doxorubicin in the first trimester of pregnancy

Ann Intern Med , 94 (4pt1) 547, 1981

73. Gerard P, Verghote D, Hulst M e.a.

Group B Streptococcal Colonization of pregnant women
and their neonates

Acta Paediatr Scand 68: 819-123, 1979

74. Giamarellou H, Petrikos G e.a.

Penetration of Antibiotics with antianaerobic activity
through the amniotic fluid

13th ICC, Wien, 1983

75. Gibbs R S, Castillo M S, Rodgers P J

Management of acute chorioamnionitis

Am J Obstet Gynecol, Vol 136, Nr. 6, 709-713, 1980

76. Gibbs R S, Blanco J D

Streptococcal infections in pregnancy

Am J Obstet Gynecol, Vol 140, Nr. 4, 405-411, 1981

77. Gibbs R S, Castaneda Y S, Blanco J D, Clair P J

Therapy of Obstetrical Infections with Moxalactam

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 17, Nr 6, 1004-7, 1980

78. Giknis M L, Damjanow I

The transplacental effects of ethanol and metronidazole
in Swiss Webster mice

Toxicol Letters 19, 37-42, 1983

79. Gilstrap L C, Cunningham F G

The bacterial pathogenesis of infection following
cesarean section

Obstet Gynecol, 53 (5), 545-9, 1979

80. Gleicher N.

Principles of Drug Therapy in Pregnancy, Infectious

Diseases in Principles of Medical Therapy in Pregnancy

Plenum Medical Book Company, New York, London, S77-102, 381-636, 1981

81. Göbel G., Link M., Hillmann E.
Präoperative Infektionsprophylaxe mit Metronidazol
Zbl Gynäkologie 105, 720-725, 1983
82. Golbus M S
Teratology for the Obstetrician: Current Status
Am J of Obster and Gynecol, Vol 55, Nr 3, 269-277, 1980
83. Goldman P
Metronidazole
N Engl J Med 303:1212, 1980
84. Gordon H R e.a.
Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping
Obstet Gynecol, 53 (2), 151-6, 1979
85. Graeff H, Warnecke H H, Preac - Mursic V e.a.
Infektuionen während der Schwangerschaft und im Wochenbett
Gyn Rdsch 21 Suppl 90-96 1981
86. Granitzka S, Kremer P, Schramm K, Mangold S
Auswirkung von antibiotisch behandelten Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft auf die mütterliche und kindliche Entwicklung und Morbidität (10-Jahres Studie 1986-77)
Arch Gynecol, 228 (1-49), 623-4, 1979
87. Gummerus M
Perioperative Kurzzeitprophylaxe der Puerperalinfektionen nach Kaiserschnitt mit Metronidazol
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 44, 570-572, 1984
88. Hager e.a.
Effects of antibiotic prophylaxis on women undergoing nonelective cesarean section in a community hospital
J Reprod Med 28(10), 687-90, 1983
89. Haller
Arzneimitteltherapie während der Gravidität
Dt. Ärzteblatt 12/74, 1. Jahrgang, 860-4, 1974
90. Harris
Antibiotic therapy of antepartum urinary tract infection
J Int med Res 8, Suppl 1, 40-44, 1980

91. Harris R, Gilstrap L C
Cystitis during Pregnancy: A distinct clinical Entity
Obstet & Gynecol , Vol 57, Nr. 5, 578-80, 1981
92. Hartmann-Weniger K.
Schwangerschaft und Krankheit - welche Medikamente?
Schweizer Apotheker Zeitung , 118, 23, 577-84, 1980
93. Hawrylyshyn P A e.a.
Risk factors associated with infection following cesarean section
Am J Obstet Gynecol, 139 (3) 294-8, 1981
94. Heisterberg L., Branebjerg P E
Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants
J Perinat Med 11, 114-120, 1983
95. Heisterberg L
Placental transfer of metronidazole in the first trimester of pregnancy
J Perinat Med 12, 1984
96. Held
Pharmakotherapie während der Schwangerschaft : Teratologische Aspekte
MMW 123, Nr 32/33, 1235-1238, 1981
97. Henke v. M., Schröder W F
Das verordnungsverhalten niedergelassener Ärzte bei Schwangeren
Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes Berlin, AMI-Hefte 2/1985
98. Hill, Stern
Drugs in Pregnancy: Effects on the Fetus and Newborn
Drugs 17:182-197, 1979
99. Hill L M Kleinberg F.
Effects of Drugs and Chemicals on the Fetus and Newborn (First of two parts)
Mayo Clin Proc 59:707-716, 1984
100. Hill L M, Kleinberg F
Effects of Drugs and Chemicals on the Fetus and Newborn (second of two parts)
Mayo Clin Proc 59:755-765, 1984

101. Hirsch H A , Herbst S

Transfer of a New Cephalosporin Antibiotic to the Foetus and the amniotic Fluid during a Continuous Infusion (steady state) and single Repeated Intravenous Injections to the Mother

Arch gyn 216, 1-14, 1974

102. Hirsch H A

Behandlungsvorschläge für die wichtigsten Infektionen in der Schwangerschaft

Gynäkologie Bd. 2, Heft 1, 41. 44 1969

103. Hirsch H A

Pyelonephritis und andere Harnwegsinfektionen in Geburtshilfe und Gynäkologie

Gynäkologie Bd 2 , Heft 1 , 31-36, 1969

104. Hirsch H H , Decker K

Besondere Aspekte der Harnwegsinfektionen in der Gynäkologie
Therapiewoche 23, 2001, 1973

105. Hirsch H A

The use of cephalosporin antibiotics in pregnant women
Postgrad med J (Suppl), 77, 90-93, 1971

106. Hirsch H A

Zur Wirksamkeit der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei Hysterektomien und abdominalen Schnittenbindungen

Geburtshilfe-Frauenheilkd., 44 (1), 8-13, 1984

107. Hirsch H A

Antibiotika für Schwangere und Feten
Selecta , 29, 23 Jahrgg., 1981

108. Hoeprich P D

Current Principles of antimicrobial Therapy
Obstet & Gynecol, Vol 55, Nr. 5, 121S-127S, 1980

109. Holmberg L, Boman G., Böttiger L.E., Eriksson B., Spross R.e.

Adverse Reactions to Nitrofurantoin

Am J of Med 69, 1980

110. Howard F, Hill J
Drugs in Pregnancy
Obstet & Gyn , Vol 34, 9, 1979, 643-53
111. Hüller
Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode
Verlag Volk und Gesundheit , Berlin, 1980
112. Hüter, Lammers, Schuster
Umweltbedingte und pharmakotherapeutische Einflüsse auf die Frucht im Mutterleib
Med Klin 69, 213-222, 1974
113. Hüter J
Medikamente während der Schwangerschaft
pädiatr. prax. 24, 587-593, 1980/81
114. Hüter J
Übergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen beim gestillten Kind
Thieme Verlag, 1970
115. Hüter J
Pharmakotherapie in der Schwangerschaft
Mk Ärztl. Fortb. 32, Heft 5, 98-106, 1982
116. Itskovitz J e.a.
The effect of prophylactic antibiotics on febrile morbidity following cesarean section
Obstet Gynecol 53 (2), 162-5, 1979
117. Jaffe R
Perioperative mezlozillin prophylaxis in cesarean section
Clin Ther , Vol 6 /4) , 467-74, 1984
118. Jordheim Odd , Hagen Ase Gerd
Study of Ampicillin levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid following administration of Pivampicillin
Acta Obstet Gynecol Scand 59:315-317, 1980
119. Juchau M R , Chao S T e.a.
Drug metabolism by the human fetus
Clin Pharmacokin 2 , 167, 1980

120. Kafetzis D, Siafas C e.a.

Passage of Cephalosporins and Amoxicillin into the breast milk

Acta Paediatr Scand 70:285-288, 1981

121. Karhunen M

Placental transfer of metronidazole and timidazole in early human pregnancy after a single infusion

Br J Clin Pharmac, 18, 254-257, 1984

122. Kitschke H J

Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

MMW 122, Nr 48, 1980

123. Kleinebrecht J

Arzneimittel in der Schwangerschaft

Dt. Apotheker Verlag, 1982

124. Knörr

Medikamente während der Schwangerschaft und Stillzeit

Frauenarzt 25, Nr. 3, 31-32, 35-36, 39-42, 45-48, 1984

125. Knothe H, Dette G A

Antibiotika in der Klinik

Aesopus Verlag 1980

126. Knothe H, Dette G A

Antibiotics in Pregnancy : Toxicity and Teratogenicity

Infection 13, Nr. 249-51, 1985

127. Kobyletzki V.

Probleme der Chemotherapie während der Schwangerschaft und der Stillzeit im Hinblick auf die Frucht bzw. das Kind

Gynäkologe Bd 2, Heft 1, 36-40, 1969

128. Kochenour N.K., Emery M G

Drugs in lactating women

1981

129. Koller S

Risikofaktoren der Schwangerschaft. Auswertung von 7870 Schwangerschaften der prospektiven Untersuchungsreihe "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Springer Verlag, 1983

130. Kraybill E.N., Chaney N.E. e.a.
Transplacental ampicillin: Inhibitory concentrations in neonatal serum
Am J Obstet Gynecol, Vol 138, Nr. 7, Part 1, 793-96, 1980
131. Kremling H
Die pyelonephritis in der Schwangerschaft
Med Klinik 76, 392-94, Nr. 14, 1981
132. Kreutner A K
Perioperative cephalosporin prophylaxis in cesarean section: effect on endometritis in the high-risk patient
Am J Obstet Gynecol, 134 (8) 925-35, 1979
133. Kuemmerle
Arzneimittel in der Schwangerschaft
Klinik der Frauenheilkunde Band V Ergänzung 1978, 641-91
134. Kuemmerle
Antibiotika in der Schwangerschaft nur bei sehr strenger Indikation
euromed, Nr 10, 19, 694-98, 1979
135. Kuemmerle
Clinical Pharmacology in Pregnancy
Thieme 1984
136. Kuemmerle
Spezielle klinische Pharmakologie in der Schwangerschaft
137. Kunz, Schreiner
Pharmakotherapie während Schwangerschaft und Stillperiode
Thieme, 1982
138. Künzer, Niederhoff
Arzneimittel und Schwangerschaft
Dt Apothek Zt, 121 Jahrgg., Nr 38, 1981
139. Landers D R, Green J R
Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period
Clin Obstet and Gynecol 26, 391-406, 1983
140. Lang E
Antimikrobielle Chemotherapie in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen

141.Lang E

Antibiotika in der Schwangerschaft
gynäk prax 3,13-16,1979

142.Lang N

Amnioninfektionssyndrom
Pädiatr prax 23,211-20,1980

143.Larsson S,Cronberg S,Winblad S

Listeriosis during pregnancy and neonatal period in Sweden
1958-1974
Acta Paediatr Scan 68,485-493,1979

144.Ledger W J

Antibiotics in Pregnancy
Clin Obstet and Gynecol 20,2,411,1977

145.Ledger W J

Prophylactic Antibiotics
Clinics in Obstet and Gynecol,10,1,23-36,1983

146.Lenz W

Der zeitplan der menschlichen Organogenese als Maßstab
für die Beurteilung teratogener Wirkungen
Fortschr der Med 87.Jahrgg.,Nr 12,520-6,1969

147.Levin D K e.a.

Reduction of post-cesarean section infectious morbidity
by means of antibiotic irrigation
Am J Obstet Gynecol 147,(3),273-7,1983

148.Levy G

Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drug
Obstet.&Gynecol,Vol 58,Nr5(Suppl),9S-16S,1981

149.Lewin E B ,Amstey M S

Natural history of group B streptococcus colonization
and its therapy during pregnancy
Am J Obstet Gynecol , Vol 139,Nr.5,512-515,1981

150.Look v. P F A e.a.

Effect of ampicillin or Amoxycillin administration on
plasma and urinary estrogen levels during normal pregnancy
Europ J Obste Gyn reprod Biol,12,225-233,1981

151.Louie T J Binns B A e.a.

Cefotaxime,cefazolin,or ampicillin prophylaxis of
febrile morbidity in emergency cesarean section

152. Louria D B , Purnendu Sen
Anaerobic Infections of the Pelvis
Obstet & Gynecol, Vol 55, Nr5 (Suppl), 114S-120S, 1980
153. Mann
Clindamycin and Breast - Feeding
Pediatrics, Vol 66, Nr.6, 1030, 1980
154. Martinez, Nalezienzki
The Recent Trend in Breast Feeding
Pediatrics Vol 64, Nr 5, 686-692, 1979
155. Matsuda S
Influence of antibiotics administered to pregnant women on the fetuses in early and late stages of pregnancy
Int J of biol res in preg, 1, 6-8, 1980
156. Matsuda S
Augmentin treatment in obstetrics and gynecology
Proceedings of an international Symposium, Montreux, Switzerland, Excerpta Med 310/52, 1981
157. McAnlay M A , Mallow W B Charlse D
Placental transfer of methicillin
Obstet Gynecol Vol 115, Nr1, 58-65, 1973
158. McCormack e.a.
Hepatotoxicity of Erythromycin Estolate During Pregnancy
Antimicrob Agents and Chemotherapy, Vol 12, Nr 5, 630-635, 1977
159. McCulloch D
Vancomycin in Pregnancy (letter)
The New Zealand Medical J , 93, 677, 93-4, 1981
160. McEwan H P
Drugs in pregnancy .Prescribing
Br J of Hosp Med , 28, 6, 559-65, 1982
161. McGeown M G
Treatment of urinary tract infection during pregnancy
Contributions to nephrology , 25, 30-35, 1981
162. Mayer H O , Jeschek H, Kowatsch A
Augmentin in the treatment of urinary tract infection in pregnant women and pelvic inflammatory disease
Proceedings of the European Symposium Scheveningen The Netherlands, Exc Med 310/21 , June 1982

163. Merenstein e.a.
Group B beta -hemolytic Streptococcus: Randomized Controlled Treatment Study at Term
Obstet & Gynecol, Vol 55, 3, 1980
164. Mickal A, Panzer J. D.
The safety of lincomycin in pregnancy
Am J Obstet Gynecol, Vol 121, Nr 8, 1071-1074, 1975
165. Miller
Medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft - Ein therapeutisches Dilemma
Internist, 23, 579-588, 1982
166. Moellering R C
Special considerations of the use of antimicrobial agents during pregnancy, postpartum and in the newborn
Clin Obstet and Gynecol, 22, 2, 373, 1979
167. Mogadam M, Dobbins W e.a.
Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease: Effect of sulfasalazine and Corticosteroids on fetal outcome
Gastroenterology, 80: 72-76, 1981
168. Moodley J, Zeeman D J
Prophylactic and antimicrobial therapy using lincomycin in patients undergoing emergency caesarean section
S Afr Med J, 59 (25), 911-3, 1981
170. Moore B, Collier J
Drugs and breast feeding
Br Med J, 2: 211, 1979
171. Morgan I
Metronidazole Treatment in Pregnancy
Int J Gynecol Obstet, 15: 501-502, 1978
172. Murray E
Nalidixic acid in pregnancy
Br med J Vol 282

173.Nars P

Medikamente in der Stillperiode

Gynäkologie 15:166.169,1982

174.Nichols R L

Infections with Chlamydia trachomatis

Pediatrics Vol 64,Nr.2,269-270,1979

175.Otten H e.a.

Antibiotikafibel

Georg Thieme Verlag,Stuttgart,S.330

176.Papaloucas A e.a.

Evaluation of cephadrine - chemoprophylaxis in Cesarean section

Meth Find exp Clin Pharmacol, 3 (1),29-32,1981

177.Pavič N

Antibakterielle Therapie während der Schwangerschaft

Gynäkologie,15:151-159,Nr.3,1982

178.Payne D G ,Fishburne J I e.a.

Bacterial Endocarditis in Pregnancy

Obstet & Gynecol,Vol 60,Nr.2,247-250,1982

179.Petersen E

Erfahrungen mit Norfloxacin in der Frauenheilkunde

FAC,Bd 3-5,765-768,1984

180.Petriu E, Klippel K F

Pyelonephritis und Schwangerschaft

Nieren - und Hochdruckkrankheiten,(Jahrgg.),Nr.2,73-78,1980

181.Petrocheilon e.a.

The effect of Cefadroxil concentrations in human breast milk on the oral and intestinal aerobic flora of breastfed babies

12th Int Congress of Chemother,Florence,July 1981

182.Phelan J P e.a.

Prophylactic antibiotics in cesarean section:a double-blind study of cefazolin

Am J Obstet Gynecol,133 (5),474-8,1979

183. Phillips I Collier J
Metronidazole treatment in Pregnancy
Metronidazole, Proceedings, Geneva, Switzerland, April 25-27
, New York, Academic Press., Inc pp.245-248, 1979
184. Philipson A
Transplacental passage of Erythromycin and Clindamycin
New Engl J of Med, Vol 288, Nr.23, 1219, 1973
185. Philipson A
Effects of antibiotics in pregnancy
Proceedings of an international symposium held during
the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence
ed by Sabath, 1981
186. Philipson A
Pharmakokinetics of antibiotics in pregnancy and labour
Clin Pharmacokin., 4, 297-309, 1979
187. Philipson A
Pharmakokinetics of cefuroxime in pregnancy
Am J Obstet Gynecol, Vol 142 ,Nr 7, 823-228, 1982
188. Philipson A
The use of antibiotics in pregnancy
J of Antimicrobial Chemotherapy, 12, 101-104, 1983
189. Platzker A C D , Lew C D e.a.
Drug Administration via Breast milk
Hosp Pract 15, 111, 1980
190. Polk B F e.a.
Randomized clinical trial of perioperative cefoxitin
in preventing maternal infection after primary cesarean
section
Am J Obstet Gynecol , 142 (8), 983-7, 1982
191. Quinn P A , Shewchuk A B e.a.
Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous
pregnancy loss among couples colonized with genital
mycoplasmas
Am J Obstet Gynecol, Vol 145, Nr.2, 239-243, 1983

192. Rameis H

Die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie bei Nieren-
und Leberinsuffizienz, im Säuglings- und Greisenalter,
während der Gravidität und der Stillperiode
Wiener Med Wochenschrift, 133, 6, 141-51, 1983

193. Rao J M , Arulappu R

Drug use in Pregnancy: How to Avoid Problems
Current Therapeutics, 39-43, 1982

194. Rayburn W, Wibble-Kant

Changing trends in drug use during pregnancy
J of Reprod Med , 27, 9, 569-75, 1982

195. Reckel J, Scheele R.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Kaiserschnitt
Kliniker 14 , 1985

196. Rehu M e.a.

Prophylactic antibiotics in Caesarean section: effect
of a short preoperative course of benzyl penicillin
or clindamycin plus gentamycin on postoperative in-
fectious morbidity
Ann Clin Res 12, (2), 45-8, 1980

197. Reinlein , Garcia

Antimikrobielle Therapie in der Schwangerschaft
MMW, 121, Nr. 50, 1688-92, 1979

198. Reisner S H , Eisenberg N H e.a.

Maternal Medications and Breast - Feeding
Dev Pharmacol Ther 6: 285-304, 1983

199. Riegel K

Antibiotische Abschirmung Neugeborener nach vorzeitigem
Blasensprung
pädiatr praxis 24, 1, 83-84

200. Robbie M O , Sweet R L

Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review
Am J Obstet Gynecol, 145, 7, 865-881, 1983

201. Roboz J, Gleicher N e.a.
Does Doxorubicin cross the placenta?
Lancet, 22/29, 1382-83, 1979
202. Rocker I
Rifampicin in Early Pregnancy
Lancet, Nr 48, 1977
203. Ross S M, van Middelkoop
Trichomonas infection in pregnancy-dose it effect perinatal outcome?
South Afr Med J, 63.15, 566-7 1983
204. Scarpignato C. e.a.
Short - term versus long - term cefuroxime prophylaxis in patients undergoing emergency cesarean section
Clin Ther, 5 (2), 186-92, 1982
205. Schmidt-Matthiesen
Welche Medikamente sind in der Schwangerschaft kontraindiziert?
Med Welt, Bd 27/heft 38, 1817, 1976
206. Schneider H
Medikamente in der Schwangerschaft
Therapiewoche 35, 645-54, 1985
207. Schneider H
Zum Übergang von Medikamenten von der Mutter auf den Fetus
Gynäkologe 15:122-135, 1982
208. Schreiber
Medikamente in der Schwangerschaft
Med Klinik 66, 18, 1971
209. Schreiner, Kunz
Gefährdung der Schwangerschaft durch Medikamente und Genußmittel
Arch of Gynecol 232, Nr. 1-4, 315-26, 1981
210. Schreiner Kunz
Medikamente und Genußmittel in der Schwangerschaft
Wiener Med Wochenschrift, Nr 17, 377-384, 1982
211. Schwarz R H
Considerations of Antibiotic Therapy During Pregnancy
Obstet & Gynecol, Vol 58, Nr. 5, 95S-99S, 1981

212. Schwarz R H
Antibiotics in pregnancy
S Med J, 72, 10, 1315-18, 1979
213. Seeds A E
Current concepts of amniotic fluid dynamics
Am J Obstet Gynecol, Vol 138, 5, 1980
214. Simon C , Stille W
Antibiotika Therapie in Klinik und Praxis
Schattauer verlag , 1979
215. Simon C.
Im tierexperiment beobachtete Knorpelschädigung durch Chinolone
FAC, Bd 3-5, 785-788, 1984
216. Snider D E , Layde P M e.a.
Treatment of Tuberculosis During Pregnancy
Am Rev of Respir Disease, Vol 122, 65-79, 1980
217. Sonne - Holm S e.a.
Prophylactic antibiotics in first-trimester abortions:
a clinical controlled trial
Am J Obstet Gynecol, 139 (6), 693-6, 1981
218. Sorra M e.a.
Rhinitis during pregnancy
Rhinology , 18, 83-86, 1980
219. Spence M R
Comparison of cephalothin and cefamandole
J Obstet Gynecol, Vol 136, Nr 8, 1082-1083, letter, 1980
220. Spence M R e.a.
Cephalothin prophylaxis for midtrimester abortion
Obstet Gynecol, 60 (4), 502-5, 1982
221. Steen B, Rane A
Clindamycin passage into human milk
Clin Pharmacol, 13, 661-4, 1982

222. Stiver H G e.a.

Multicenter comparison of cefoxitin versus cefazolin
for prevention of infectious morbidity after nonelective
cesaraean section

Am J Obstet Gynecol, 145 (2), 158-63, 1983

223. Stoehr G P, Juhl R P, Veals J e.a.

The excretion of Rosaramicin in Breast Milk

J Clin Pharmacol, 25:89-94, 1985

224. Sumner J Yaffe

Antimicrobial Therapy and the Neonate

Obstet & Gynecol, Vol 58, Nr 5, 85S-94S

225. Swart, Polak, Meyler

Muttermilch und Arzneimittel

int praxis 13. Jahrgg., Heft 2, 351-356, 1973

226. Sweet R L, Lynn Yonekura M e.a.

Appropriate use of antibiotics in serious obstetric
and gynecologic infections

Am J Obstet Gynecol, Vol 146, Nr 8, 721-739, 1983

227. Sweet R Robbie M O e.a.

Comparative study of piperacillin versus cefoxitin
in the treatment of obstetric and gynecologic infections

Am J Obstet Gynecol, Vol 145, Nr 3, 1983, 342 - 349

228. Szorody

Welche Medikamente sind für Stillende erlaubt?

Praxis - Kurier, 52, 1981

229. Tauchnitz C

Brucellose Therapie in der Schwangerschaft

Dtsch Med Wochenschr, 104 (25), 923, 1979

230. Tobias J S, Bloom H J G

Doxorubicin in pregnancy

Lancet, 776, 1980

231. Traeger A, Peiker G

Die Ausscheidung von Nalidixinsäure über die Muttermilch

Arch Toxicol, Suppl 4, 388-390, 1980

232. Tully J L e.a.
Perioperative use of cefoxitin in primara cesaren section
J Reprod Med, 28 (12), 827-32, 1983
233. Tzingounis V e.a.
Cefuroxime prophylaxis in cesarean section
Pharmatherapeutika, 3 (2), 140-2, 1982
234. Wallace R L e.a.
The use of prophylactic antibiotics in patients undergoing emergency primary cesarean section
Am J Obstet Gyn 147 (5), 533-6, 1983
235. Wayne C, Waltzer
The urinary tract in pregnancy
J of Urology , Vol 125, 271-276, 1981
236. Weihrauch T R
Aktuelle Antibiotikatherapie
Hyg u Med 6, 293-303, H.7, 1981
237. Weinstein A , Gibbs R, Gallagher M
Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy
Am J Obstet Gynecol , Vol 124 , Nr 7, 688-691, 1976
238. Wenk R, Gebhardt F
Tetracyclin - associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline
J of Reprod Med, 26, 3, 135-41, 1981
239. Willgeroth F , Rummel W
Medikamente in der Gravidität und Stillzeit
Fortschr Med 100, 1954-58, 1982
240. Willman K , Pulkkinen M O
Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment
Am J Obstet Gynecol, Vol 109, Nr. 6, 893-96, 1971

241. Wilson J C , Levy D L , Wilds P L
Premature rupture of membranes prior to term: consequences of nonintervention
Obstet & Gynecol, Vol 60, Nr 5, 601-606, 1982
242. Wilson, Kafetzis
Antibiotikakonzentration in der Muttermilch
Zeitschr f Chemotherapie, H. 1, 5. Jahrgg., 3-4, 1984
243. Wilson J T , Brown, R D e.a.
Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences
Clin Pharmacokin, 5, 1-66, 1980
244. Windorfer
Medikamente während der Stillzeit
Sonderdruck aus Med Monatsschrift f Pharmazeuten, 2, 193, 1979
245. Windorfer
Stillen und Medikamente
Med Mo Pharm , 2. Jahrgg, Heft 7, 193-198, 1979
246. Windorfer
Medikamente während der Stillperiode
Der Kassenarzt, 21, Heft 7, 1981
247. Witt H J
Antibiotika und Corticoide in der Schwangerschaft
Schlesw - Holst Ärzteblatt 36, Heft 12, 832-836, 1983
248. Yonekura M L e.a.
Predictive value of amniotic - membrane cultures for the developement of postcesarean endometritis
Rev Infect Dis 6, Suppl 1 , 157-64 , 1984
249. Yoshioka H , Monma T , Matsuda S
Placental transfer of gentamicin
J of Pediatrics, Vol 80 , Nr 1, pp121-123, 1972
250. Young R e.a.
Prophylactic cefoxitin in cesarean section
Surg Gynecol Obstet , 157 (1), 11-4, 1983
251. Zaske D E , Cipolle R J
Rapid Gentamicin Elimination in Obsteric Patients
Obstet & Gynecol, Vol 65, Nr 5, 559-564, 1980

Für die Möglichkeit in der Frauenklinik im Klinikum Großhadern meine Doktorarbeit durchführen zu können , bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Hepp !

Herrn Prof. Dr. E. R. Weissenbacher danke ich sehr herzlich für die prompte Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er sowohl mir persönlich als auch dieser Arbeit jederzeit zuteil werden ließ !

Besonderer Dank gilt auch Frau G. Pietruska für ihre stete Hilfsbereitschaft und immerwährende Freundlichkeit !

Lebenslauf

Name	Christoph Johannes Abendschein
Geburtsdatum	21. Mai 1957
Geburtsort	Starnberg
Eltern	Nikolaus Abendschein Renate Abendschein, geb. Mehr
1963 - 1968	Grundschule Söcking bei Starnberg
1968 - 1977	Gymnasium Starnberg
1977	Allgemeine Hochschulreife
1977 - 1981	Tätigkeit im Krankenpflagedienst am Kreiskrankenhaus Starnberg
1981 - 1987	Medizinstudium an der Ludwig - Maximilians - Universität München

